

Table des matières

Liste des abréviations.....	16
Table des figures.....	20
Table des tableaux.....	22
Introduction	23
La mondialisation des échanges commerciaux	24
Contextes actuels de l'industrie pharmaceutique en France par rapport à cette conjoncture difficile	27
Section I : La situation du marché pharmaceutique français entre 2012 et 2014.....	32
A/ Un Chiffres d'affaires France (ville-hôpital) en récession	35
B/ Evolution du chiffre d'affaires France fortement contraint par une pression constante sur les dépenses de santé	42
C/ Une rentabilité faible par rapport aux autres pays.....	48
Conclusion.....	54
Section II : L'achat des matières premières pharmaceutiques par la voie de l'importation : aspects réglementaires et économiques	56
Partie 1 : Pourquoi la mondialisation des matières premières à usage pharmaceutique ?.....	57
A/ Des changements importants dans la chaîne de distribution : la segmentation de l'industrie pharmaceutique.....	58
B/ La réglementation européenne en française en vigueur sur l'importation des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) en 2014.....	65
a) Une nouvelle réglementation depuis 2013	65
b) Un premier moyen d'action : la confirmation écrite.....	70
c) Le second moyen d'action : le renforcement des inspections	72
d) Les différents dossiers existants pour démontrer la qualité des MPUP	76
e) L'arrivée des MPUP dans l'Espace Economique Européen	77
f) Le cas particulier des excipients.....	80
g) Les sanctions.....	81
h) Les craintes qui subsistent	85
i) Le cas particulier des Etats-Unis	86
Conclusion.....	87

Partie 2 : Quelles problématiques, la mondialisation entraîne-t-elle ?	88
A/ La problématique des prix de transfert : un effet déterminant sur la répartition du pouvoir d'imposer les bénéfices des groupes multinationaux	88
a) Contexte dans le secteur de l'industrie pharmaceutique	89
b) Les prix de transfert, fixés en marge du marché déterminent le montant du bénéfice imposable, des entités d'un groupe multinational.....	92
c) La valeur en douane (OMC)	97
d) Exemple d'un cas concret	98
B/ Conséquences en France : des sources de rupture de stock, d'approvisionnement, de pénurie et falsification	100
a) Les ruptures d'approvisionnement et de stock.....	101
b) La falsification	104
c) Une demande croissante dans les pays émergents	105
Conclusion.....	105
C/ Quel avenir ? Vers une relocalisation possible ?	106
Conclusion de cette partie	110
Section III : Le commerce international de médicaments par la voie de l'exportation.	112
Partie 1 : Aspects réglementaires de l'exportation des médicaments en 2014	113
Chapitre 1 : Dossiers visés par l'ANSM dans le cadre de l'exportation de médicaments à usage humain.....	115
A/ En application du Code de la Santé Publique : Déclaration d'Exportation (DE) pour les médicaments sans AMM	115
1. La Déclaration d'Exportation.....	115
1.1. Quels sont les médicaments concernés ?	118
1.2. Qui déclare ?	119
1.3. Comment constituer le dossier ?	119
2. La Déclaration d'Exportation Complémentaire (DEC).....	120
2.1. Quels produits sont concernés ?	121
2.2. Qui déclare ?	121
2.3. Comment constituer le dossier ?	121
2.4. Recommandations concernant le formulaire de la DEC.....	122
2.5. Etats des lieux des Déclarations d'Exportation	122
B/ Autres documents non prévus par le CSP pour les médicaments bénéficiant ou non d'une AMM.....	123

1. Certificats OMS, selon la présentation de l’avis aux demandeurs, présenté le 27 septembre 2013, à l’ANSM, aux laboratoires et au LEEM	124
1.1. Quels produits sont concernés ?.....	125
1.2. Qui peut le demander ?	125
1.3. Comment constituer le dossier ?.....	126
2. Le Certificat Libre Vente (CLV)	129
2.1. Quels produits sont concernés ?.....	129
2.2. Qui peut le demander ?	129
2.3. Comment constituer le dossier ?.....	129
3. L’Attestation d’Exportation (AE)	132
3.1. Quels produits sont concernés ?.....	132
3.2. Qui peut le demander ?	132
3.3. Comment constituer le dossier ?.....	132
4. L’application concrète de cette réglementation à l’ANSM	133
5. Le cas particulier des médicaments psychotropes et stupéfiants	135
Chapitre 2 : Les exportations parallèles : voie de distribution « intra-communautaire » du médicament court-circuité par une technique particulière.....	140
A/ Origine des exportations parallèles	140
B/ Vers la fin du commerce parallèle ?	141
C/ Données de l’ANSM pour les exportations parallèles parties de France.....	142
Partie 2 : Aspects économiques de l’exportation des médicaments en 2014.....	149
Chapitre 1 : L’industrie pharmaceutique dans le monde : un contexte politico-économique qui ne peut être ignoré	149
A/ Le marché pharmaceutique mondial : un environnement global économique en pleine mutation.....	150
B/ La croissance par les pays émergents.....	153
Chapitre 2 : L’exportation de médicaments à usage humain par la France.....	160
A/ L’internationalisation des entreprises françaises encore insuffisante	160
B/ Des exportations françaises en progression	162
C/ Où la France exporte t-elle ?.....	164
1. L’Europe, un marché de proximité.....	167
2. L’Afrique, des liens privilégiés	170
3. L’Asie et le Moyen-Orient : des marchés à fort potentiel dans les années à venir.....	175

4. L'Amérique ?	177
5. Evolution dans 5 à 10 ans	178
Chapitre 3 : L'importation vs l'exportation	181
Conclusion et perspectives	185
Bibliographie.....	197
Annexes	207

Liste des abréviations

AE : Attestation d'Exportation

AEP : Autorisation d'Exportation de Psychotropes

AES : Autorisation d'Exportation de Stupéfiants

AIP : Autorisation d'Importation Parallèle

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMO : Assurance Maladie Obligatoire

ANR : Autorité Nationale de Régulation

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AO : Autorisation d'Ouverture

API : Active Pharmaceutical Ingredient

ARC : Agence de Revenu du Canada

ASMF : Active Substance drug Master File

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BO : Bulletin Officiel

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

BRICS : Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud

CA : Chiffre d'Affaires

CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

CDC : Code de la Douane Communautaire

CE : Communauté Européenne

CEE : Communauté Economique Européenne

CEESP : Commission de l'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEP : Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne

CEPS : Comité d'Evaluation des Produits de Santé

CIP : Code Identifiant de Présentation

CLV : Certificat Libre Vente

CM : Certificat Médicament

CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNUCED : Conférence des Nations Unies pour le Commerce Et le Développement

COM : Collectivités d'Outre-Mer

CPP : Certificate Pharmaceutical Product

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Commun Technical Document

DAJR : Direction des Affaires Juridiques et Réglementaires

DE : Déclaration d'Exportation

DEC : Déclaration d'Exportation Complémentaire

DEI : Déclaration d'Exportation Initiale

DEQM : Direction Européenne de la Qualité du Médicament

DM : Dispositif Médical

DMF : Drug Master File

DOM : Département d'Outre-Mer

DP : Distribution Parallèle

DP : Dossier Pharmaceutique

DROM : Département et Région d'Outre-Mer

EAHP : Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers

EBE : Excédent Brut d'Exploitation

EEE : Espace Economique Européen

EFPIA : Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques

EM : Etat Membre

EMA : Agence Européenne du Médicament

ENM : Entreprise Multi Nationale

EPRUS : Etablissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires

FDA : Food and Drug Administration

GEMME : Génériques Même Médicament
GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GMDP : Good Manufacturing and Distribution Practice
GMP : Good Manufacturing Practice
GPUE : Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : HyperTension Artérielle
IAA : Industrie Agro-Alimentaire
ICH : International Conference on Harmonisation
IDE : Investissement Direct à l'Etranger
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPEC : International Pharmaceutical Excipients Council
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
JORF : Journal Officiel de la République Française
LEEM : organisation professionnelle des entreprises du médicament présentes en France
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LP : Libération Prolongée
LPF : Livre des Procédures Fiscales
MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MPUP : Matière Première à Usage Pharmaceutique
MRP : Procédure de Reconnaissance Mutuelle
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
OMC : Organisation Mondiale du Commerce
OMCL : Official Medicines Control Laboratories
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM : Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie
OTC : Over The Counter

PE : Pharmacopée Européenne

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxes

PIB : Produit Intérieur Brute

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PR : Pharmacien Responsable

PRI : Pharmacien Responsable Intérimaire

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

R&D : Recherche et Développement

RSP : Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques

SICOS : Syndicat de l'Industrie Chimique Organique de Synthèse

SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique

T2A : Tarification à l'Activité

TVA : Taxe sur la Valeur Ajoutée

UE : Union Européenne

UIC : Union des Industries Chimiques

Table des figures

Figure 1 : Décomposition du chiffre d'affaires France + export en 2013	35
Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros)	37
Figure 3 : Evolution du chiffre d'affaires France en valeur et en volume	38
Figure 4 : Montant et croissance du CA France.....	38
Figure 5 : Evolution du taux de croissance annuel du chiffre d'affaires remboursable en ville et ONDAM médicament (%).....	39
Figure 6 : Indice des prix des médicaments remboursables et indice de la consommation pharmaceutique par habitant	41
Figure 7 : Marché des génériques en valeur et en volume en 2013.....	46
Figure 8 : Croissance des prélèvements spécifiques sur le médicament (en millions d'euros).....	50
Figure 9 : Origines des API	58
Figure 10 : Récapitulatif des nouvelles exigences depuis le 2 juillet 2013.....	71
Figure 11 : Point de situation – Résultats du sondage ANSM 2013 pour les importations françaises d'API en provenance de pays tiers	74
Figure 12 : Situation de la Commission Européenne en Octobre 2013	75
Figure 13 : Les causes de rupture de médicaments en France, au titre de l'Article L. 5124-6 du CSP, en 2012	103
Figure 14 : Les différents dossiers que peut viser l'ANSM, dans le cadre d'une exportation de médicaments.....	134
Figure 15 : Le commerce parallèle dans le marché européen en 2010 (en millions d'euros et en % du marché ville)	141
Figure 16 : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues par l'ANSM en fonction du pays européen importateur entre 2001 et 2012 (graphique).....	144
Figure 17 : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues par l'ANSM en fonction de la classe pharmacologique entre 2001 et 2012 (graphique)	146
Figure 18 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2012 et 2013 (en prix producteurs)	151
Figure 19 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 1998.....	151
Figure 20 : Evolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux (en %).....	153
Figure 21 : Les contributions à la croissance mondiale du médicament entre 2007 et 2016.....	154

Figure 22 : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde entre 2006 et 2015 (1 ^{er} graphique) et Part de marché des ventes mondiales par zone en 2015 (2 ^{ème} graphique).....	155
Figure 23 : Marché mondial du médicament : les facteurs d'évolution entre 2011 et 2016.....	157
Figure 24 : La croissance des pays émergents vient essentiellement des génériques.....	158
Figure 25 : Evolution des exportations de médicaments (en millions d'euros)	162
Figure 26 : Répartition des exportations françaises de médicaments par zone géographique en 2012 et 2013	164
Figure 27 : Structure des exportations françaises de médicaments en 1997	165
Figure 28 : Répartition des exportations tous les secteurs confondus, en fonction de la région géographique, en 2013.....	165
Figure 29 : Répartition des exportations françaises par zones géographiques en cumul fixe période de janvier 2013 à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en millions d'euros).....	167
Figure 30 : Structure des exportations françaises de médicaments à destination de l'Europe en 2012 et 2013.....	169
Figure 31 : Evolution des exportations et des importations françaises de médicaments (en millions d'euros)	181
Figure 32 : Répartition des importations françaises de médicaments par zone géographique en 2012 et 2013	182

Table des tableaux

Tableau I : Chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros)	36
Tableau II : Prélèvements spécifiques payés par les laboratoires pharmaceutiques en France (en millions d'euros).....	49
Tableau III : Excédent brut d'exploitation pour le secteur pharmaceutique (en Milliards d'euros).....	50
Tableau IV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des dossiers visés par l'ANSM en fonction du statut du médicament en France	134
Tableau V : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues à l'ANSM en fonction du pays européen importateur entre 2001 et 2012 (tableau).....	143
Tableau VI : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues par l'ANSM en fonction de la classe pharmacologique entre 2001 et 2012 (tableau)	145
Tableau VII : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2003 et 2013	150
Tableau VIII : Les premiers pays acheteurs de médicaments en provenance de France (en millions d'euros)	166
Tableau IX : Répartition des exportations françaises par zones géographiques en cumul fixe période de janvier 2013 à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en millions d'euros).....	167
Tableau X : Répartition des exportations françaises vers le Maghreb par pays en cumul fixe période janvier à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en milliers d'euros)	174
Tableau XI : Répartition des exportations vers l'Afrique Francophone par pays en cumul fixe période janvier à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en milliers d'euros)	174
Tableau XII : Les chiffres de l'exportation et de l'importation en France en 2013	182
Tableau XIII : Le palmarès des 100 premières entreprises exportatrices et importatrices, dans l'industrie pharmaceutique, en France, en 2013	183
Tableau XIV : Répartition sectorielle des investissements directs français à l'étranger en valeur comptable (en Milliards d'euros)	184
Tableau XV : Répartition sectorielle des investissements directs à l'étranger en France en valeur comptable (en Milliards d'euros)	184
Tableau XVI : Répartition sectorielle des flux d'investissements directs étrangers en France	184
Tableau XVII : Répartition annuelle des flux d'investissements directs français à l'étranger.....	184

Introduction

La mondialisation des échanges commerciaux

Le but de ma thèse est de montrer que depuis quelques années, toutes les étapes de la vie d'un médicament sont internationalisées : de la fabrication du principe actif, qui servira à produire le médicament, jusqu'à sa commercialisation, pour soigner le patient. Dans la plupart des cas, la fabrication d'un médicament n'est qu'un reconditionnement de la matière première importée. Aujourd'hui, la France exporte la moitié de ce qu'elle produit. Mais la mondialisation n'est pas sans poser de nouvelles problématiques, que nous essayerons d'expliquer à travers cette thèse.

Pour la première fois, en 1997, l'Institut de médecine, instance de référence scientifique américaine, utilise l'expression, global health, que nous traduisons par santé mondiale : « Les pays du monde ont trop en commun pour que la santé soit considérée comme une question relevant du niveau national. Un nouveau concept de « santé mondiale » est nécessaire pour traiter des problèmes de santé qui transcendent les frontières, qui peuvent être influencés par des événements se produisant dans d'autres pays, et auxquels de meilleures solutions pourraient être envisagées par la coopération »¹.

La santé est un bien public universel, au même titre que l'éducation. La santé représente un investissement essentiel pour la croissance économique des pays en développement. Sans investissement en système de santé, l'espérance de vie est trop courte pour permettre d'accumuler suffisamment de capital et enclencher une spirale positive de développement.

Comme l'avait dit Amartya Sen, prix Nobel d'économie, « ceux qui se posent la question de savoir si une meilleure santé est un bon instrument de développement négligent peut-être l'aspect le plus fondamental de la question, à savoir que santé et développement sont indissociables. Il n'est pas nécessaire d'instrumentaliser la santé pour en établir la valeur, c'est-à-dire d'essayer de montrer qu'une bonne santé peut également contribuer à stimuler la croissance économique ».

La santé mondiale est à la fois un outil sécuritaire, un investissement économique et un élément géopolitique (intérêts commerciaux, relations historiques). Selon Dominique Kerouedan, « la relecture de la santé indique que la tenue des premières conférences

internationales sur le sujet, au XIXe siècle, était moins motivée par le désir de vaincre la propagation de la peste, du choléra ou de la fièvre jaune que par la volonté de réduire au minimum les mesures de quarantaine, qui s'avéraient coûteuses pour le commerce.... Ces tensions entre la médecine, la santé, les intérêts marchands et le pouvoir politique forment les termes d'une équation paradoxale inhérente à la question de santé publique »².

« Nous vivons dans un monde indivisible où les riches ne peuvent plus ignorer les pauvres », avait déclaré Amartya Sen. Entre 2000 et 2007, les financements mondiaux des pays en développement, provenant de partenariats public-privé associant le secteur industriel et commercial, notamment les fabricants de vaccins et de médicaments, ont été multipliés par quatre (par trois pour la période 2001-2010), atteignant un pic de 28,2 Milliards de dollars en 2010. L'aide mondiale au développement a augmenté de 61% sur cette période, pour atteindre 148,4 Milliards de dollars en 2010³.

C'est donc une occasion exceptionnelle d'établir de nouveaux partenariats entre les pays développés et ces nouvelles grandes puissances émergentes. La croissance des marchés pharmaceutiques des BRICS* (Brésil, Russie, Inde, Chine, Afrique du Sud), de 15% par an, en moyenne, depuis 5 ans, crée un besoin d'innovation, d'amélioration des politiques de santé. La demande croît au fur et à mesure que les revenus et le niveau de vie augmentent. Nous assistons aujourd'hui à une convergence BRICS-Triade (Amérique du Nord, Japon et Europe) et à un bouleversement inédit de la hiérarchie des puissances. Certes, les pays de la Triade ont été les centres d'impulsion de la mondialisation, mais les zones de relais aujourd'hui, sont les pays émergents. Ce qui est nouveau, c'est l'ampleur et l'accélération de cette globalisation au cours des dernières années.

Depuis plusieurs années, les pays développés font face à une baisse de leur croissance. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ce constat. Tout d'abord, cela fait suite à la crise économique mondiale débutée en 2009. Dans les pays industrialisés, les dépenses de santé augmentent chaque année plus vite que les recettes, qui, elles dépendent directement de l'activité économique. La difficulté principale, à laquelle nous sommes confrontés : Financer une croissance toujours plus rapide de ces dépenses de santé. Pour que nos systèmes de santé restent viables, il est devenu indispensable de réformer, pour conduire à une meilleure régulation de l'offre et de la demande. Cela passe incontestablement par une meilleure maîtrise des dépenses de santé. Dans tous les pays développés, la consommation de

médicaments progresse structurellement plus vite que le produit intérieur brut (PIB*). Depuis 15 ans environ, la pression sur les économies occidentales, qui connaissent une croissance lente, associée à une demande croissante, a contribué à une augmentation des dépenses de santé sur le PIB.

De plus, l'expiration des brevets et la « générfication de blockbusters », avec le droit de substitution du princeps par le générique, a fait d'un côté, baisser le chiffre d'affaires de certains laboratoires pharmaceutiques (point de vue de l'industrie), et de l'autre, permis une baisse des dépenses en médicaments (point de vue des payeurs). Prenons l'exemple du Plavix, du groupe Sanofi-Aventis, qui en 2010, avant la perte de son brevet, représentait le deuxième chiffre d'affaires mondial pour un médicament, soit 8,8 Milliards de dollars et 1,1% des parts du marché mondial (en chiffre d'affaires).

« L'innovation thérapeutique est très difficile et de plus en plus coûteuse », avait déclaré Pierre Droudun, Directeur des affaires médicales chez Boehringer Ingelheim. Les dépenses de recherche et développement (R&D*) augmentant fortement, à cause notamment des exigences réglementaires de plus en plus contraignantes, les coûts ont un tel niveau, qu'un médicament doit être commercialisé sur plusieurs marchés, pour rentabiliser les dépenses engendrées.

La révolution démographique dans le monde bouleverse l'industrie pharmaceutique : apparition de nouveaux marchés, délocalisation de la R&D et de la production, propension à consommer en marques ou génériques et à investir sur le long terme, et le poids croissant des médicaments internationalisés dans des conditions très voisines de prescription (référentiels internationaux de bon usage).

Pour la plupart des pays « émergents », des transitions démographiques et épidémiologiques sont en marche. L'urbanisation se développant rapidement, des maladies chroniques dont l'ampleur n'a pas encore pu être mesurée deviennent plus massives : cancers, diabète, maladies cardio-vasculaires et respiratoires, maladies liées aux pollutions environnementales. Ces affections, non ou tardivement dépistées et diagnostiquées, se propagent comme de nouvelles pandémies.

Exporter notre savoir-faire pharmaceutique et nos connaissances sur les maladies, est donc un enjeu extrêmement important, dans ce contexte économiquement difficile.

Contextes actuels de l'industrie pharmaceutique en France par rapport à cette conjoncture difficile

Malgré cette crise économique, l'industrie pharmaceutique représente le 5^{ème} excédent commercial de l'industrie française (derrière notamment le luxe et l'aéronautique). Pour l'année 2013, l'excédent commercial (exportations – importations) est de 8 777 Milliards d'euros dégagés par les médicaments à usage humain, vétérinaire et la parapharmacie ⁴, contre 7 146 Milliards d'euros en 2012 et 5 300 milliards d'euros en 2011. Pour information, le solde national de la balance commerciale est de – 61 Milliards d'euros (Source : statistiques douanières). Nous verrons par la suite que le montant de la balance commerciale est à prendre avec précaution.

Cependant, l'industrie du médicament traverse aujourd'hui une mauvaise passe. Bien que ce secteur ait connu pendant plusieurs décennies une forte progression, depuis 2011, il connaît une croissance nulle et pour la première fois en 2012, il est rentré en récession.

Suite aux récentes crises sanitaires (Affaires Médiateur et prothèse PIP (Dispositif Médical (DM*))), une crise de confiance du grand public est apparue. Dans le souci de retrouver cette confiance, auprès de leurs patients, les laboratoires dépensent de plus en plus, pour mettre au point des thérapeutiques de plus en plus sécurisées.

Selon un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM*) de 2014, la consommation de médicaments reste importante en France, malgré un recul global ⁵. En effet, la cause principale à laquelle est confrontée l'industrie pharmaceutique, est la réduction du coût des dépenses de santé. Aujourd'hui, dans notre pays, dans le souci de contrôler les dépenses de la Sécurité Sociale, qui augmentent chaque année, les services de santé imposent un peu partout des baisses de prix aux laboratoires ou restreignent les conditions d'accès au marché et au remboursement.

D'un côté, dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS*) de 2014, la Ministre de la Santé, Marisol Touraine, a demandé au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS*) une économie de 971 millions d'euros sur l'enveloppe médicaments. C'est la quatrième année consécutive que des économies de l'ordre d'un milliard d'euros sont demandées. Celles-ci seront réalisées à égalité entre le médicament générique et le médicament princeps. Paradoxalement, selon les statistiques des Entreprises du Médicament (LEEM*), le

médicament représente 16% des dépenses de santé et contribue à 56% aux économies de ce domaine, en 2012.

De plus, selon les articles 10 ter et 11 de l'Accord-Cadre du 5 décembre 2012, signés entre le CEPS et le LEEM ⁶, désormais, pour les thérapies innovantes très coûteuses, le CEPS souhaite acheter un résultat et non un produit supposé améliorer la santé. C'est ce qui est connu aux Etats-Unis sous le nom, *payment for performance*, et réalisé pour les produits très chers. Les patients auront accès plus rapidement au médicament (moins d'essais cliniques), mais en contrepartie, une évaluation en « vie réelle » du produit sera réalisée (exemple des nouveaux anticoagulants oraux ou le Sofosbuvir). Le but est de pouvoir suivre le médicament sur une plus grande population, dans les conditions réelles d'utilisation, validées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM*). Selon les résultats des études post-inscription des industriels, cela conduira à un réajustement du prix par le CEPS. Une nouvelle aire apparaît où le prix sera conditionnel. Certains laboratoires internationaux ont déjà intégré ce changement de paradigme : « A l'avenir, les entreprises comme Novartis seront payées en fonction des bénéfices apportés aux patients, par opposition à la simple vente des pilules » ⁷. Il prend l'exemple de l'Aclasta, médicament destiné à soigner certaines pathologies osseuses. Si après avoir pris ce médicament, un patient vient à souffrir d'une fracture de la hanche, Novartis le remboursera des dépenses qu'il aura engagées à cette occasion.

D'un autre côté, en France, avant de pouvoir être inscrits sur la liste des spécialités remboursables, par la Ministre de la Santé, les médicaments sont évalués par la Commission de la Transparence, à la Haute Autorité de Santé (HAS*). Celle-ci en 2013, n'a accordé aucune amélioration du service médical rendu (ASMR*) I (très grande amélioration), quatre ASMR II, dont deux pour des médicaments ayant déjà une AMM*, mais dans le cadre de leurs extensions d'indication, vingt ASMR III, dont deux pour des extensions d'indication. En revanche, il y a eu 48 ASMR IV (peu d'amélioration), et 146 ASMR V (Source : Bases de données économiques eVidal).

Enfin, la création de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP*), en 2012, qui, pour tous les médicaments d'ASMR I, II ou III prétendues, et dont l'ensemble des indications dépasse un chiffre d'affaires de 20 millions d'euros par an, délivrera un avis d'efficience. Cela renforce encore cette volonté d'évaluation économique du médicament dans notre pays.

Un point essentiel doit être mis en évidence, c'est l'importance d'un dialogue entre tous les acteurs : Les Autorités publiques, l'industrie pharmaceutique, les patients, les prescripteurs, si la France veut sortir de cette conjoncture difficile.

Les pressions budgétaires que subissent les différents systèmes de santé des pays « riches », envisagent de nouvelles perspectives d'avenir qui passent par les pays « émergents » et plus globalement, par la fin d'« un modèle transactionnel » au profit d'un modèle faisant primer le service médical rendu au patient. Le groupe Novartis a déclaré qu'il met bien évidemment l'accent sur les pays émergents, notamment les « BRICS », ainsi que l'Afrique subsaharienne, « qui va devenir un marché de très forte croissance, peut-être pas d'ici cinq ans, mais d'ici quinze ans, plutôt ».

Christian Lajoux, lorsqu'il était président du LEEM et de Sanofi France, avait déclaré : « il n'y a pas une industrie pharmaceutique française mais une industrie pharmaceutique en France, ce qui est différent. Les groupes pharmaceutiques, quels que soit leur taille, sont tous de dimension internationale. S'il peut y avoir des centres de décision dans les pays – comme c'est le cas pour Sanofi ou pour Pierre Fabre – nous sommes toujours confrontés à une industrie de dimension internationale »⁸. Aujourd'hui, tout groupe pharmaceutique doit avoir une dimension internationale pour conquérir de nouveaux marchés.

Les coûts de R&D n'ont cessé d'augmenter ces dernières années, de ce fait la rentabilisation de la recherche passe obligatoirement par la commercialisation des médicaments sur plusieurs marchés. L'exemple du laboratoire français, Sanofi-Aventis, « la moitié de notre R&D s'effectue en France et l'autre moitié aux Etats-Unis. En terme de production, un tiers de la production monde de Sanofi a lieu sur le territoire français et deux tiers se font ailleurs. Il en est de même pour les autres grands groupes »⁸.

Pour résumer en quelques mots la problématique à laquelle est confrontée le secteur pharmaceutique aujourd'hui, ce dernier doit faire face à des changements de paradigme de traitement, liés à la prise en compte de la génétique, des contraintes réglementaires accrues, la fin du modèle du blockbuster remplacé par l'arrivée des traitements sur des populations ciblées, le poids croissant des pays émergents, et l'externalisation de la recherche. Mais la pharmacie reste un secteur clé de notre économie, avec un développement de nouveaux

segments de marchés à l'international. Il faut pour cela arriver à consolider la compétitivité du secteur.

Nous commencerons cette étude par un bref rappel du marché pharmaceutique français, avec les mesures prises pour diminuer nos dépenses de santé. Cela nous permettra d'introduire l'importance pour l'industrie pharmaceutique d'exporter sa production de médicaments, pour compenser le manque de croissance sur notre marché intérieur.

Mais, nous verrons dans la deuxième partie qu'un problème majeur se pose à l'échelle mondiale. Pour faire face à l'augmentation des budgets de R&D, des coûts de production, du durcissement de la réglementation, de la pression des pouvoirs publics et en même temps, continuer à produire des bénéfiques, pour financer de nouveaux médicaments dans les années à venir (les industriels du médicament étant des entreprises à but lucratif), la majorité des matières premières sont aujourd'hui importées de Chine et d'Inde. Nous aborderons cette problématique, qui concerne l'ensemble de l'industrie pharmaceutique mondiale, sous différents aspects : origine, réglementation, fiscalité, traçabilité, sécurisation du produit fini et conséquences pour la santé publique.

Après avoir analysé l'importation de matières premières pharmaceutiques en France, nous poursuivrons par l'exportation de la production française de médicaments à usage humain. Nous commencerons par les contraintes réglementaires, auxquelles doivent faire face les industriels du médicament, lorsqu'ils veulent commercialiser un médicament fabriqué en France, sur un nouveau marché (hors communauté économique européenne, CEE*). Puis, nous étudierons rapidement un type particulier d'exportation, l'exportation parallèle, à travers les données de l'ANSM de 2001 à 2012. Nous finirons par une analyse des différents marchés mondiaux où est exportée notre production (avec un bref rappel du marché et des zones de croissance mondiale). Nous verrons que dans le cas de la France, celui-ci est intimement lié au marché européen, marché mature, alors qu'il y aurait des belles perspectives sur de nouveaux marchés. Le fil conducteur tout au long de cette thèse est bien une problématique sur le prix et la valeur du médicament. Il est nécessaire de garder à l'esprit que les industriels du médicament ont besoin d'un retour sur investissement suffisant, pour continuer à innover et créer le médicament de demain.

L'exportation de produits pharmaceutiques vers ces pays à forte croissance est un enjeu très important pour notre pays, si nous voulons rester un compétiteur mondial. Sans être la

solution sur le long terme au problème de la récession du marché français, il peut néanmoins constituer un remède sur le court terme.

Section I :

La situation du marché pharmaceutique français entre 2012 et 2014

Avec 11,6% du PIB en 2011, soit plus de 220 Milliards d'euros par an, la France est le troisième pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE*), qui consacre le plus pour ses dépenses de santé (5,2% du PIB en 1970 et 8,3% en 1991), derrière les Etats-Unis (17,7%) et les Pays Bas (11,9%)⁴.

Dans ces 220 Milliards d'euros consacrés à la santé⁹, environ 34,7 Milliards serviront à financer la consommation de médicaments (y compris produits sanguins, préparations magistrales, autres produits pharmaceutiques, honoraires spécifiques du pharmacien, mais hors médicaments hospitaliers), soit 1,74% du PIB, en 2011 (1,79% du PIB en 2005, mais 1,19% du PIB, soit 5,1 millions d'euros en 1980) (Source : comptes nationaux de la santé). Et bien que maîtrisée, la dépense d'Assurance-Maladie continue de progresser de plus de 2,5% par an.

Pour faire face à ces dépenses croissantes, le 2 avril 2013, dans une lettre adressée au Président de la République, le Ministre de l'Economie et des Finances de l'époque, Pierre Moscovici, la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, Marisol Touraine et le Ministre du Redressement Productif, Arnaud Montebourg, définissaient les orientations qu'ils souhaitaient, concernant la politique économique des produits de santé, en France.

Les prix seront fixés et la politique conventionnelle animée selon les objectifs suivants :

- « Garantie d'un accès effectif pour tous à des soins de qualité
- Promotion du bon usage du médicament et efficience de la dépense
- Valorisation des innovations, source de progrès thérapeutique
- Transparence du processus de fixation des prix et cohérence des décisions
- Respect des objectifs annuels d'évolution des dépenses d'assurance maladie
- Soutien, conformément au Pacte national pour la compétitivité, la croissance et l'emploi, au dynamisme des industries de santé, qui sont un secteur d'avenir prioritaire, et au développement de l'emploi »¹⁰.

Le contexte économique actuel en France, est marqué par un ralentissement des dépenses de médicaments, lié à l'effet des politiques de maîtrise mises en œuvre et à des facteurs structurels propres à ce secteur : tombée massive de brevets et arrivée sur le marché de produits innovants moins nombreux, destinés à des populations de malades plus restreintes. La priorité absolue reste le meilleur usage et une prescription adaptée du médicament, se traduisant par une diminution des consommations coûteuses, inutiles ou sans bénéfice pour le

patient. Cela passe incontestablement par la maîtrise de l'effet structure sur les ventes de médicaments, la baisse des volumes prescrits dans certaines classes thérapeutiques et un développement de la prescription dans le répertoire des génériques. Les Autorités compétentes mettent en place des moyens pour renforcer le bon usage et la prescription économe des médicaments, ainsi que leur utilisation optimale dans le cadre de parcours de soins entre ville et hôpital.

Pour l'inscription au remboursement d'un médicament susceptible de donner lieu à une utilisation dépassant les besoins médicalement justifiés, et dans le cadre de la régulation de la promotion du médicament, cela donne lieu à des dispositions conventionnelles.

La France est le 5^{ème} marché pharmaceutique au monde. Cependant, dans les années à venir, elle pourrait bien reculer. Après avoir connu la première récession de son histoire en 2012, avec une chute de 2,3% en valeur, le marché des médicaments en ville s'est effondré de près de 3,4% en 2013, selon une étude IMS ¹¹.

« Dans le passé, l'industrie pharmaceutique était plutôt contra-cyclique. Or son financement public, qui était sa force, est devenu sa faiblesse » ¹², note Claude Le Pen, économiste de la santé, à l'Université de Dauphine.

La crise de la dette associée à une croissance quasi-nulle ont incité les pouvoirs publics à prendre de nouvelles mesures contraignantes. La LFSS de 2013 prévoyait 2,4 Milliards d'euros d'économie dont 1,5 Milliards pour le médicament seul.

Pourtant, pour Philippe Tcheng, Vice-Président des affaires publiques et gouvernementales, chez Sanofi : « la pharmacie est un secteur stratégique en France ». Le poids du secteur pharmaceutique en France, 4^{ème} secteur industriel derrière l'aéronautique, le luxe et l'agroalimentaire (IAA*), atteint un chiffre d'affaires de plus de 53 Milliards d'euros, en 2013 ⁴. Aujourd'hui en France, près de 19% de la consommation de soins et de biens médicaux totale en France (CSBM*) est consacrée aux médicaments.

Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette baisse de chiffre d'affaires France.

A/ Un Chiffre d'affaires France (ville – hôpital) en récession

Le graphique ci-dessous, sur la décomposition du chiffre d'affaires total réalisé par l'Hexagone, nous montre que la moitié du chiffre d'affaires France est réalisé sur notre territoire, et l'autre moitié est réalisée à l'international, via l'exportation. Notre production pharmaceutique n'est donc dépendante que pour moitié du marché national. Dans ces temps difficiles, c'est un point très important. La croissance qui fait dorénavant défaut en France, peut donc être recherchée à l'extérieur. De plus, nous pouvons voir que la partie la plus importante, en France, est représentée par le chiffre d'affaires remboursable, pris en charge par l'Assurance Maladie. Le reste à charge du patient ou ce qui est pris en charge par les mutuelles ou complémentaires, représenté par le chiffre d'affaires non remboursable, est dix fois moins important que le chiffre d'affaires remboursable. L'Assurance Maladie est donc le plus gros payeur en France. Quant au secteur hospitalier, il ne représente qu'1/10^{ème} du chiffre d'affaires total français et équivaut à moins d'un tiers du chiffre d'affaires remboursable, bien que les médicaments hospitaliers soient plus onéreux, que les médicaments en ville. Incontestablement, ce qui a le plus augmenté au cours de ces dernières années, ce sont bien les exportations françaises de médicaments.

Les exportations de médicaments ont progressé de + 4% depuis 2012, pour atteindre un montant de 26,3 Milliards d'euros, en 2013. Les exportations retrouvent ainsi les grandeurs des années 2008 à 2010, après une année 2011 marquée par une dégradation de la conjoncture des pays acheteurs de médicaments. Pour 2013, le solde de la balance commerciale de médicaments s'établit à près de 9 Milliards d'euros (contre + 7 Milliards en 2012).

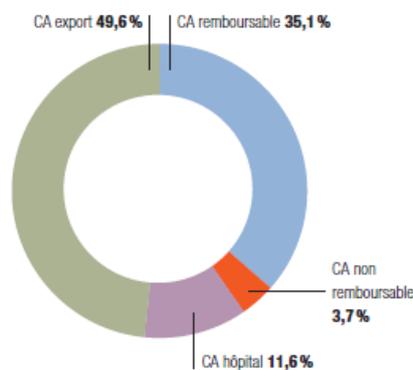


Figure 1 : Décomposition du chiffre d'affaires France + export en 2013
Source : LEEM d'après GERS et statistiques douanières ⁴

Le tableau ci-dessous, montre qu'en vingt ans le chiffre d'affaires France (= chiffre d'affaires réalisé en France), a presque été multiplié par trois. En revanche, le chiffre d'affaires (CA*) export a lui été multiplié par plus de 12. Si en 1990, l'export ne représentait que 1/5^{ème} du CA total (CA France + Export), en 2013, il est presque à égalité avec le chiffre d'affaires France. Ce dernier se partage entre le CA officine et le CA hôpital. Le chiffre d'affaires officine se décompose lui aussi entre le CA remboursable et le CA non remboursable. Ces deux derniers ont à peu près été multipliés par 2,5 en vingt ans et ont évolué ensemble, dans les mêmes proportions. Par contre, ce qui a le plus augmenté sur le marché national, au cours de ces vingt dernières années, c'est le CA hôpital, qui a été multiplié par cinq. Probablement dû au fait que les nouveaux médicaments qui sortent sur le marché actuellement, sont des thérapies innovantes, qui coûtent très chères (anticancéreux, immunosuppresseurs), et les pathologies qu'elles traitent sont majoritairement soignées à l'hôpital. En juin 2014, le rapport de l'ANSM sur l'analyse des ventes de médicaments en France, le montant total des ventes de médicaments a globalement reculé en France de - 1,4% en 2013, alors qu'il avait déjà régressé de - 1,5% en 2012. Il s'agit d'une moyenne nationale, et il faut bien sûr différencier les médicaments innovants qui eux progressent, des produits matures, qui eux stagnent et dont le prix, pour certains a diminué, par le développement de son générique. Mais l'année 2013 est marquée par l'arrivée sur le marché de peu d'innovation, d'où la récession qui persiste. Le CA officine a régressé de - 2,4% alors que le CA hôpital a progressé de 1,8% en 2013⁵.

Année	CA remboursable	CA non remboursable	CA officine	CA hôpital	CA France	CA export ⁽¹⁾	Total CA (hors taxes)
1990	7661	784	8444	1143	9588	2096	11684
1995	10420	1052	11472	1877	13348	4029	17378
2000	13507	1128	14635	2598	17233	9621	26854
2005	18134	1304	19438	4384	23822	16747	40569
2010	19626	1900	21526	5890	27416	24133	51549
2011	19682	1919	21601	5900	27501	22030	49531
2012	19076	2025	21101	6100	27201	25286	52487
2013	18642	1956	20598	6146	26745	26299	53044

(1) Y compris sérums et vaccins.

Tableau I : **Chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros)**

Source : LEEM d'après Gers et statistiques douanières⁴

Pour l'année 2013, sur l'ensemble des dépenses de médicaments dans l'Hexagone, 76% étaient prises en charge par l'Assurance Maladie, 15% par les mutuelles et 10% est un reste à charge des patients (Source : comptes nationaux de la santé).

La croissance des remboursements de médicaments se tasse depuis le début des années 2000, notamment sous l'action conjuguée du CEPS et de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS*) (maitrise médicalisée, Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI*), parcours de soins...), associée à une inflexion des comportements des prescripteurs et des patients.

Chaque année, la LFSS vient organiser l'équilibre entre dépenses et recettes de l'Assurance Maladie autour de quatre grandes enveloppes, dont la médecine de ville et les hôpitaux. Elles ont pour objectif de fixer les grandes lignes directrices de la politique de santé dans notre pays.

Dans un rapport de l'ANSM publié en juin 2014, il est fait état d'un arrêt de la croissance en valeur du marché pharmaceutique national, qui représente environ 26,8 Milliards d'euros ⁵, contre 27,2 en 2012 (en prix fabricant).

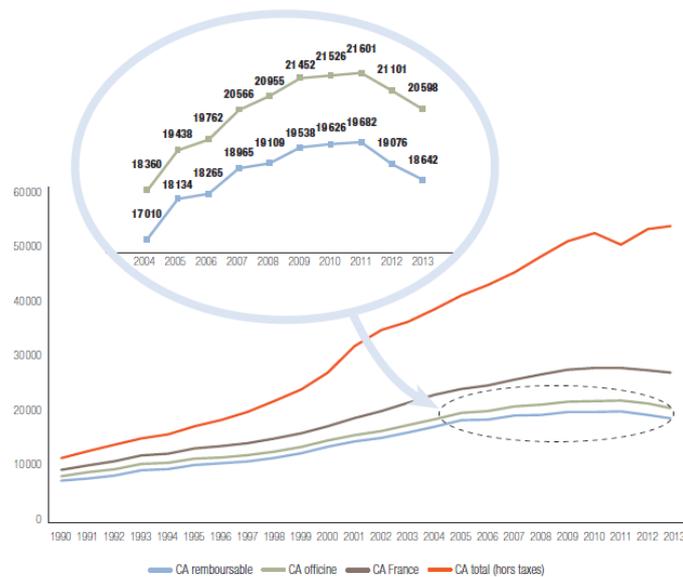


Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaires des médicaments (en prix fabricant hors taxes et en millions d'euros)

Source : LEEM d'après GERS et statistiques douanières ⁴

Dans ce graphique ci-dessus (cf : Figure 2), nous voyons très bien que depuis 1990, les différents chiffres d'affaires ont toujours augmenté, mais pas tous dans les mêmes proportions. Pourtant, en 2011, le CA total (hors taxes) s'est subitement ralenti, dû à une stagnation ou une légère diminution du CA France, entraînant une diminution du CA de l'officine et du CA remboursable. Cette même année, le CA export a aussi chuté.

Si nous regardons de plus près ce graphique, la courbe rouge, correspondant au CA total, augmente plus rapidement depuis 2000 (mis à part 2011), alors que celles du CA France (suivant le CA remboursable et le CA officine), n'a que légèrement augmenté. Cette différence qui existe entre le CA France et le CA total correspond donc au CA export. Depuis le début de ce siècle, l'exportation n'a donc cessé d'augmenter, en France.

Les deux graphiques qui suivent, confirment que depuis 2010, le marché français est rentré en récession, aussi bien en valeur, qu'en volume.

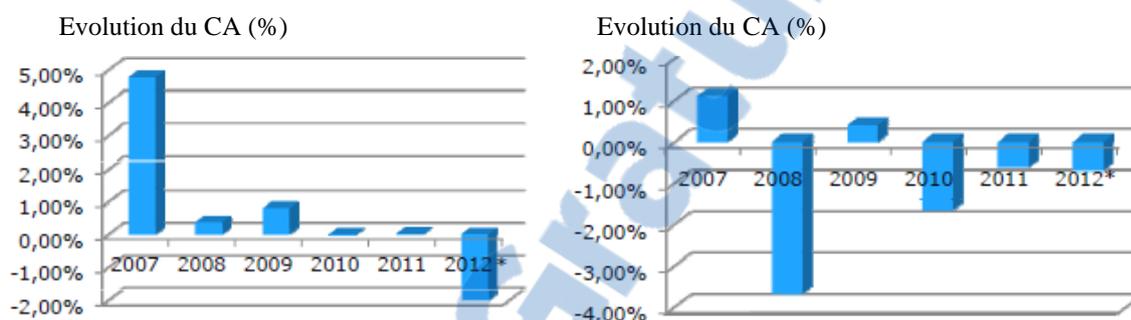


Figure 3 : Evolution du Chiffre d'affaires France en valeur et en volume
Source : IMS Health ¹³

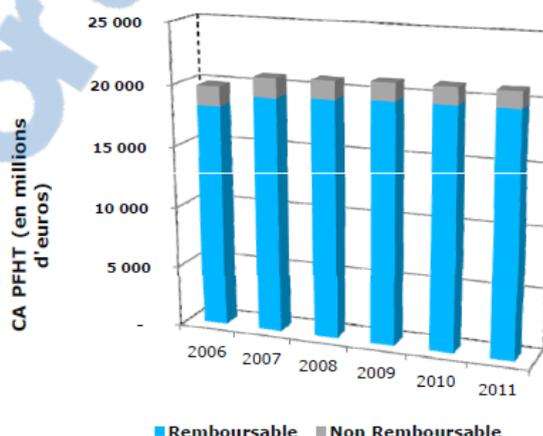


Figure 4 : Montant et croissance du CA France
Source : IMS Health et LMPSO ¹³

Le chiffre d'affaires des médicaments, en ville (remboursables et non remboursables) s'est élevé à 20,6 Milliards d'euros en 2013 en prix fabricant hors taxes (PFHT*). Il est en baisse de 2,4% par rapport à 2012, après - 2,3% en 2012 et + 0,3% en 2011. Le marché des médicaments remboursables a vu son chiffre d'affaires décroître de 2,3% entre 2013 et 2012, alors que les volumes enregistrent une évolution stable de + 0,3% ¹⁴.

Le marché du médicament remboursable a décliné de 3,3% entre 2011 et 2012 ¹⁵. Par conséquent, le marché de la prescription officinale connaissait pour la première fois de son histoire, une croissance négative.

Le 13 juin 2013, le LEEM, évoquait lui un « recul historique » après deux années de quasi-stagnation, avec, au total, un chiffre d'affaires en France qui a diminué de 2%, à 27 Milliards d'euros. Selon ce syndicat, le recul du chiffre d'affaires des ventes en officine était de 2,5%, à 21,1 Milliards d'euros en 2012.

La mise en place, en 2004, d'un « plan médicament », action de maîtrise médicalisée, à l'occasion de la réforme de l'Assurance Maladie de Philippe Douste-Blazy, suivie en 2005 par Xavier Bertrand, a eu une incidence forte sur la croissance du chiffre d'affaires du médicament remboursable. Le taux de croissance annuel moyen s'établissait à 6,1% sur la période 2000 - 2005 (avant les réformes). Il se situe à 1,5% pour la période 2006-2011, après la mise en place de ce plan et à - 2,3% sur la période 2012-2013. Les économies engendrées peuvent être évaluées à plus de 4 Milliards d'euros entre 2005 et 2007 (source : GERS). Le taux de croissance annuel moyen 2002/2012 est donc de 2,5% (Source : LEEM).

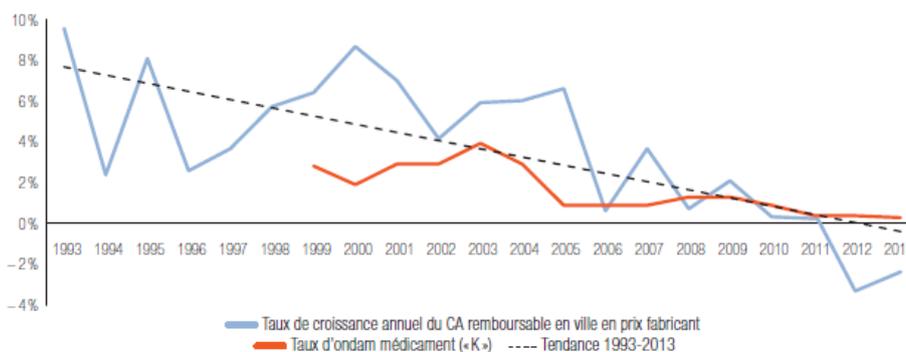


Figure 5 : Evolution du taux de croissance annuel du chiffre d'affaires remboursable en ville et ONDAM médicament (%)
Source : LEEM, GERS ⁴

A travers la figure 5, nous voyons que le taux de croissance annuel du CA remboursable en ville, en prix fabricant, a depuis 1993, diminué régulièrement. Et pour la première fois en 2011, il est même devenu négatif, et continue encore de baisser. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces coups de frein dans le taux de croissance annuel moyen. Cette baisse résulte de la combinaison d'un tassement des prescriptions, d'une réduction des prix de grande ampleur et de l'envolée des génériques. Nous analyserons tous ces paramètres dans le paragraphe suivant.

Pour comparaison en Europe, le taux de croissance annuel moyen du nombre d'unités standard (unités communes aux différents dosages et présentations) par habitant, entre 2006-2009 était de 0,5%, en France, contre 4,3% en Allemagne, 4,5% en Italie, 3,8% aux Pays-Bas, 4,6% en Espagne et 2,9% en Suisse et au Royaume Uni (Source : CNAMTS). La France a donc considérablement réduit son taux de croissance annuel, contrairement aux autres pays de l'Union Européenne (UE*).

Tous les ans, il est voté par le Parlement, un objectif national de dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM*), en principe indépassable. L'ONDAM est déterminé en masse financière dans la LFSS et en pourcentage d'évolution de croissance par rapport à l'année précédente. C'est une prévision des dépenses supplémentaires qui va être nécessaire par rapport à l'année précédente, en gardant la même couverture. La mise en place de l'ONDAM contribue à la construction des objectifs annuels de dépenses, la recherche de gisements d'économies, à leur cadrage pluriannuel et à leur respect. Le cas échéant par la mise en œuvre d'éventuelles mesures correctrices en cours d'année. Dans le cadre du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS*), il était proposé de fixer l'ONDAM 2013 à 179,2 Milliards d'euros, soit un taux de progression de 2,4%, par rapport à 2012 (2,5% en 2012 et 2,9% en 2011). Cela représente une dépense supplémentaire de 4,2 Milliards d'euros. Dans un contexte économique international encore incertain qui continue de peser sur les recettes de la Sécurité Sociale, l'ONDAM 2013 témoigne de l'engagement résolu de contenir la progression des dépenses tout en améliorant l'accès aux soins et en permettant un investissement nécessaire pour préparer l'avenir des établissements de santé. Les mesures d'économie pour 2014 visaient prioritairement à renforcer l'efficience et la performance du système de soins. Depuis sa création, l'ONDAM a été respecté depuis 2011 et pendant trois ans consécutifs, cas unique depuis sa création.

Cependant, une étude du BIPE, de septembre 2012, analyse que la part du médicament dans les économies, est disproportionnée par rapport à sa place dans les dépenses : « le médicament tout confondu (ville + hôpital) représente 15,2% de l'ONDAM total en 2012. Mais, il constitue plus de 50% des économies réalisées chaque année, dans l'ONDAM ».

Mais pour l'ANSM, « la consommation des médicaments reste importante ». En 2013, la consommation moyenne et autres produits pharmaceutiques pour un Français, par an, était de 525 euros en ville (source : comptes nationaux de la santé).

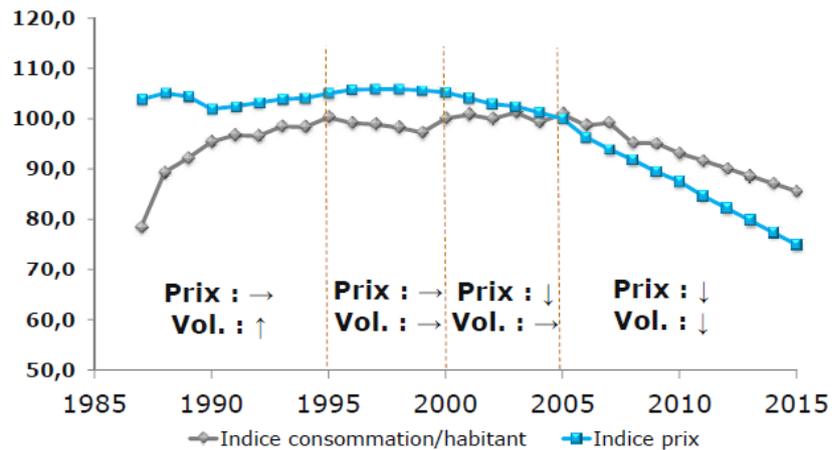


Figure 6 : **Indice des prix des médicaments remboursables et indice de la consommation pharmaceutique par habitant (Base 100 : 2005)**
 Source : Ecosanté 2012¹³

Le marché de ville est à la baisse, par une diminution de l'effet volume et des prix. Depuis 2005, nous constatons un repli historique de la consommation par habitant et une baisse importante des prix. Cette prévision devrait se poursuivre dans les années à venir.

Pour conclure sur le marché français, depuis 10 ans, le chiffre d'affaires hôpital augmente avec cependant un taux de croissance qui se stagne progressivement. L'hôpital reste donc un secteur dynamique. Celui-ci représentait environ 6,1 Milliards d'euros, en 2012. Pourtant, pour Robert Chu, président d'IMS Health France, ce chiffre d'affaires devrait connaître « une croissance nulle du fait d'une forte pression sur les prix liés à l'intensification des négociations par les centrales d'achat ».

Le taux de croissance en baisse depuis plusieurs années, est évalué à + 0,8% en 2013, probablement dû à l'apparition de génériques sur les produits innovants et coûteux (anticancéreux, immunosuppresseurs) et le renforcement des politiques d'achat (Uni HA).

B/ Evolution du chiffre d'affaires France fortement contraint par une pression constante sur les dépenses de santé

Avec un système de santé fondé sur la solidarité nationale, l'accès aux soins est le même pour tous, en France. Il faut donc trouver un juste équilibre entre accès à l'innovation et maîtrise des dépenses, mais aussi limiter le déficit chronique de l'Assurance Maladie.

Comme défini dans l'Accord-Cadre du 5 décembre 2012, « les dépenses de médicaments sont pour l'essentiel financées par la collectivité sur des ressources par nature limitées et qu'il y a donc lieu d'organiser, conformément à la loi et aux orientations ministérielles, dans des conditions à la fois équitables et transparentes, une régulation proportionnée à l'apport du médicament ». Dans ce même document, il est mentionné de : « rechercher la juste place du médicament dans la prévention et les soins (...), ceci suppose à la fois un accès rapide des malades aux médicaments innovants, une amélioration de l'efficacité et de la rationalité des dépenses de médicaments, ainsi qu'un effort soutenu pour éviter toute dérive dans la consommation et promouvoir le bon usage ».

L'édition 2012 du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France de l'ANSM soulignait « une contraction du marché pharmaceutique en valeur suivant un ralentissement progressif au cours de ces dernières années »¹⁶. « Ce recul s'explique principalement par les baisses de prix appliquées (...) et par le développement du marché des génériques » note-t-elle.

Les 971 millions d'euros d'économie prévus par la LFSS, en 2014, seront dus à la baisse de prix répartie équitablement entre le médicament princeps et le générique. D'une part, grâce à l'utilisation des génériques encore plus importante, et d'autre part par une baisse de prix pour des volumes importants, associé à une convergence des prix, sur une logique de classe (ex : classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP*), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC*) seuls ou en association aux Statines, convergence progressive d'un princeps vers le générique). Le CEPS peut faire des ajustements de prix, si nécessaire. En France, il a un fort pouvoir de négociation. En effet, le prix du médicament est administré, contrairement à l'Allemagne et le Royaume Uni.

La politique conventionnelle a également permis de se rapprocher des conditions de commercialisation des grands Etats Européens, qui sont concurrents de la France.

Dans son bilan économique publié en 2013, le LEEM indiquait que « certes, le coût collectif du médicament est légèrement supérieur, en France, en raison non des prix et à peine des volumes, mais d'un effet structurel qui lui fait consommer des produits plus récents et plus innovants. Elle a fait le choix d'un large accès des patients à l'innovation, qui se traduit par de meilleurs indicateurs de santé publique et une prise en charge par l'Assurance Maladie obligatoire importante »¹⁴.

Les médicaments remboursables aux assurés sociaux sont soumis à une réglementation prévue par le code de la Sécurité Sociale. Les prix fabricants hors taxes sont fixés par convention entre le laboratoire et le CEPS (représentant l'Etat) et, à défaut, par Arrêté ministériel. Depuis plusieurs années, les baisses de prix imposées par la Ministre, par le biais du CEPS, sont incontestablement ce qui fait le plus mal aux laboratoires pharmaceutiques. Entre 1990 et 2012, les prix publics des médicaments remboursables ont diminué de 27,9%. La part croissante des génériques dans le marché remboursable explique aussi cette décroissance.

La politique conventionnelle initiée par l'Etat et les laboratoires pharmaceutiques en janvier 1994, qui garantit l'accès des assurés sociaux aux innovations, doit être la juste reconnaissance du progrès thérapeutique par le prix, sous réserve de maîtriser l'effet structure et l'effet quantité, par une prescription plus rigoureuse. L'arrivée sur le marché de thérapies innovantes doit être anticipée, encouragée et lisible.

Le 26 septembre 2013, le LEEM dénonçait un PLFSS 2014 incohérent avec la politique industrielle du Gouvernement : « les pouvoirs publics font peser l'essentiel des mesures d'économies sur le médicament, alors que ce secteur, qui ne contribue qu'à hauteur de 15% aux dépenses de santé, participe déjà à hauteur de 56% aux économies. Le PLFSS fait plus que jamais de l'industrie pharmaceutique la variable d'ajustement de l'assurance maladie. Le contrôle des prix du médicament, s'il n'a pas limité la dépense des Caisses, a entravé la recherche et l'internationalisation des entreprises d'origine française et a retardé l'accès des patients aux innovations internationales. Sa contribution à la lutte contre l'inflation a été très restreinte »¹⁷. Le médicament est donc considéré comme une variable d'ajustement, au bénéfice d'autres postes de dépenses, pourtant moins stratégiques pour l'économie française,

selon les propos du LEEM. En valeur absolue, cela représente 10 Milliards d'euros sur la période 2005-2013.

Un accord sur le prix est signé entre le CEPS et le laboratoire, en fonction des volumes de vente supposés, et si dépassement des volumes envisagés, une remise confidentielle en fonction du chiffre d'affaires sera demandée (Article 17 de l'Accord Cadre). La population cible est toujours choisie en bas de la fourchette. L'objectif de croissance du chiffre d'affaires des médicaments a été fixé à 0,4% pour l'année 2013. Au-delà de ce seuil, le chiffre d'affaires industriel des médicaments remboursables en ville et certains médicaments hospitaliers (rétrocession et facturables en sus de la tarification à l'activité (T2A*)) est lourdement taxé (jusqu'à 70% du dépassement) au travers de la clause de sauvegarde (remise). Depuis 2009, ce seuil n'est plus atteint, compte tenu des baisses de prix et des mesures de maîtrise médicalisée. Cette mesure est très contraignante pour l'industrie.

Pourtant en France, le prix des princeps est dans la fourchette basse européenne. Et la France a bien souvent le prix le plus bas pour les princeps.

Comme défini dans l'Accord Cadre, « les médicaments peuvent être, dans le même temps, une source d'amélioration de la qualité des soins et une source d'économie pour la collectivité lorsqu'ils sont bien utilisés pour les seuls besoins médicalement justifiés, dans un espace concurrentiel laissant leur place aux médicaments génériques ». A l'arrivée du générique sur le marché, le princeps chute d'au moins 30%. L'année 2009 marque le début de la politique d'incitation à prescrire dans le répertoire générique, en France.

En mai 2012, la mesure tiers-payant contre génériques est généralisée à tous les départements : le tiers-payant est conditionné par l'acceptation de la substitution. Cette mesure phare a entraîné une chute du CA de l'industrie pharmaceutique : l'impact en CA PFHT sur les princeps du répertoire à décembre 2013 s'élève à – 1 Milliard d'euros, tandis que sur les molécules ciblées, il s'élève à – 501 millions d'euros et à – 448 millions d'euros en économie Sécurité Sociale ⁴ pour l'exercice 2013. Le prix des génériques baisse chaque année. Plus de la moitié des génériques va être baissée et près de la moitié des économies se feront sur ces derniers. Elle a également eu pour conséquence une forte augmentation des ventes des génériques : le taux de pénétration des génériques au répertoire conventionnel s'élève à 86,7% en décembre 2013, supérieur à l'objectif fixé de 85% ⁴.

En 2013, le médicament princeps et ses génériques, commercialisés ou non représente 5,1 Milliards d'euros de chiffre d'affaires (1,7 Milliards pour les princeps et 3,4 Milliards pour les génériques), soit 28% du marché remboursable ⁴, selon le répertoire des génériques de l'ANSM. Par comparaison, en France, 23% des génériques étaient vendus sur le marché, alors que l'Allemagne a un taux de substitution près de 60%, en 2013. La France est l'un des pays où la pénétration des médicaments génériques est la plus faible.

Selon ce rapport annuel de l'ANSM de juillet 2013, fait à partir des données exhaustives transmises par les laboratoires, le marché des génériques, en recul en 2011, a progressé en 2012 : il représente désormais 14% du marché en valeur (10,9% en 2011) et plus de 26% en quantités (23% en 2011) ¹⁸.

L'amoxicilline est la substance active la plus utilisée parmi les génériques en 2013, en quantité. Le paracétamol reste la substance active la plus vendue en ville (en CA et en boîte). Les médicaments obligatoirement prescrits sur ordonnance, en ville, sont les plus vendus et représentent plus de 84% du chiffre d'affaires et plus de 54% des quantités vendues, tandis que le marché des médicaments non remboursables représente 9 % des ventes en valeur et 15% en quantité, en 2013 ⁵.

2013 restera une année difficile pour les laboratoires de princeps. Le marché des génériques a progressé en 2013. Il représente désormais 15,5% du marché en valeur, et plus de 30% en quantité (plus de 3 spécialités remboursables sur 10 des génériques). Le marché du générique est en valeur composé à près de 95% par des spécialités soumises à prescription médicale obligatoire.

L'année 2013 a été marquée par de nombreuses baisses de prix, qui ont représentés un montant de – 668 millions d'euros, soit 3,5 points de marché remboursable. Les classes fortement génériquées tirent ce marché vers le bas : statines, IPP, antiasthmatiques, anti-Alzheimer expliquent ces 3 points de décroissance. L'effet report pour 2015 devrait être important, de l'ordre de 700 millions d'euros. 30% des baisses de prix concernent des prix de spécialités, effet qui devrait être amplifié en 2014 avec la conversion de remises en baisse de prix.

Après consultation du comité de suivi générique, le CEPS a décidé de maintenir, en 2014, l'ampleur des économies résultant de la politique générique (poursuite du tiers payant-contre génériques, modalités accrues de baisses de prix). Les médicaments génériques ont permis de

réaliser des économies très importantes durant la dernière décennie (2,4 Milliards d'euros pour la seule année 2013 et près de 15,5 Milliards d'euros depuis 2000, selon le GEMME*). Ces économies vont perdurer car jusqu'en 2016-2017, de nombreuses molécules vont continuer de tomber dans le domaine public, et peu de nouvelles molécules vont apparaître sur le marché.

En 2014, 1 médicament sur 3 acheté est un générique, contre 1 sur 5, en 2011 (juste avant la généralisation du tiers-payant). Des mesures complémentaires peuvent s'ajouter à cela, les référentiels de bon usage, les CAPI, le durcissement des critères d'évaluation par la commission de la transparence et le début d'encadrement des prescriptions hospitalières (efficacité des prescriptions avec la maîtrise médicalisée et l'amélioration des performances à l'hôpital), renforcent la maîtrise des dépenses en santé, et par conséquent limitent la croissance du chiffre d'affaires dans notre pays.

Le 17 septembre 2013, le Directeur de Biogaran, Pascal Brière, déclarait que le médicament générique c'est « 3 Milliards d'euros d'économie, 3 Milliards d'euros de chiffres d'affaires ». En France, le générique a pourtant eu du mal à être accepté. C'est ce que confirme, Pascal Brière, Président du GEMME* (Générique Même Médicament), le médicament générique représente « autant d'économie, qu'il génère de chiffres d'affaires en France ». Ce dernier évoquait lors de cette même conférence que « plus de 55% de la production de générique est française »¹⁹. Mais, cette phrase est à prendre avec précaution, c'est ce que nous verrons dans la deuxième partie.

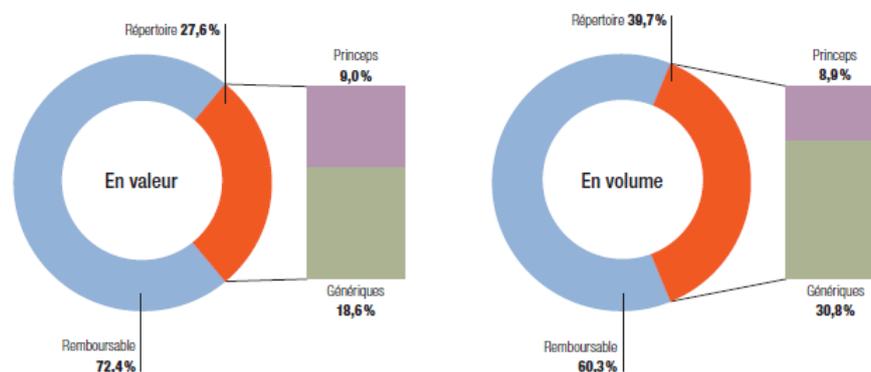


Figure 7 : **Marché des génériques en valeur et en volume en 2013**
 Source : LEEM d'après GERS⁴

En 2013, le répertoire des génériques représente 27,6% en valeur et 39,7% en volume du marché remboursable. Les génériques représentent 67,4% en valeur et 77,5% en volume du répertoire des génériques.

Et les économies sont encore loin d'être épuisées. Dans la LFSS de 2014, est apparue la substitution par des biosimilaires. Les économies prévues grâce à cela : 300 millions d'euros sur 5 ans.

Le 5 juillet 2013, lors du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS*), Jean-Marc Ayrault, alors Premier Ministre déclarait : « dans le domaine de la santé, nous ne pouvons pas faire l'économie d'une coordination entre les politiques publiques et les stratégies industrielles ». En réponse, le 10 juillet 2013, Hervé Gisserot, alors Président du LEEM, estimait que « la France est confrontée à un grave décrochage de compétitivité en termes scientifiques et économiques, il y a urgence à conférer à la politique de maîtrise des dépenses une plus grande lisibilité. Il est temps, aussi, d'assurer un meilleur partage de l'effort entre les acteurs du système, autour d'actions véritablement structurantes ».

Le nombre de personnes travaillant dans l'industrie pharmaceutique en 2012, était estimé à 100 968, contre 101 926 en 2011 (Source : LEEM-Enquête emploi). Ce qui représente une perte de 954 emplois en 1 an (- 0,94%). Pour information en 2011, il y avait eu une perte de 1,9% des effectifs. L'emploi ne décroche pas encore dans ce secteur, mais en 10 ans, les effectifs ont diminué de 3,3%, surtout à cause de l'externalisation de la production.

L'industrie pharmaceutique demande aujourd'hui de répartir plus équitablement l'effort entre les acteurs du système de santé, d'avoir le courage de privilégier les réformes de fond aux mesures à court terme, et enfin de privilégier la politique conventionnelle pour réguler le médicament de façon lisible sur le plan international, et prédictible pour attirer et retenir les investissements en santé. Le strict contrôle des prix a permis de réguler les dépenses de l'Assurance Maladie, tandis que la rentabilité des laboratoires opérant en France reste faible relativement aux autres pays.

C/ Une rentabilité faible par rapport aux autres pays

En ces temps de crise, l'industrie pharmaceutique est un secteur en mutation qui résiste. Elle participe à la relance économique du pays. Un des points positifs à soulever, c'est le maintien du dynamisme de l'exportation. Le médicament reste un des secteurs qui continue d'être un secteur contributeur de la balance commerciale. En 2013, un excédent commercial de 8,8 Milliards d'euros. En 2013, la pharmacie représente le 4^{ème} excédent commercial de la France, à + 4,5. Elle se situe derrière l'aéronautique (+ 22), la cosmétique (+ 8,7) et l'IAA (+ 7,1). (Sources : Douanes). Cela a permis de placer la pharmacie, à la 5^{ème} place, pour les produits exportés de France, totalisant 6,9% de part des exportations totales de la France. La pharmacie se situe donc à égalité avec les produits métalliques, et se trouve derrière l'aéronautique (11,9%), l'IAA (10,2%), la chimie (9,1%) et les machines industrielles et agricoles (8,1%). (Source : Douanes, estimations FAB). Les laboratoires peuvent se tourner vers l'export pour compenser la perte du marché national.

La France bénéficie d'une position internationale de premier plan et une réputation d'excellence qui en font un pôle majeur de compétitivité de l'économie nationale.

Notre pays est le 5^{ème} acteur mondial du médicament, le 3^{ème} acteur européen, et le leader mondial du vaccin. L'année dernière entre 7,5 à 8 Milliards de boîtes de médicaments ont été produites en France, ce qui la place en 4^{ème} position des producteurs européens de médicaments (derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie), alors qu'elle occupait encore la 1^{ère} place, en 2008.

Mais derrière ce tableau idyllique, des signes de « désattractivité » apparaissent. La France a un portefeuille vieillissant : très peu de molécules innovantes sont produites en France, à l'exception des dérivés du sang (produits par LFB et Octapharma) et des vaccins (produits par Sanofi et GSK). A cela s'ajoute une envolée des prélèvements.

Selon les termes de l'Accord-Cadre, il est pourtant reconnu « l'intérêt (du) maintien et (du) développement d'une industrie pharmaceutique puissante et compétitive ».

En France, les prix moyens et les impôts élevés affaiblissent la rentabilité du marché. Elle est affectée, en particulier par le paiement de taxes spécifiques que n'ont pas les autres secteurs industriels (cf : la partie précédente). D'années en années, ces taxes augmentent. En 2013, ces taxes, représentaient environ 4% du chiffre d'affaires en raison de l'augmentation de la taxe sur le chiffre d'affaires, passée de 1% à 1,6%, pour financer le développement professionnel

continu des médecins, ainsi que de l'augmentation des taxes et redevances versées aux agences d'évaluation du médicament.

Les laboratoires payent des taxes très élevées en France. Le taux d'imposition « général » des sociétés est de 33,33%, mais pour les laboratoires ce taux grimpe à 36% et même à 40% en y ajoutant les « remises » reversées à l'Assurance Maladie à la fin de l'année. A titre de comparaison, en Grande-Bretagne, le taux d'imposition est de 20% ²⁰.

Année	Taxes spécifiques sur le médicament ⁽¹⁾	Régulation ⁽²⁾	Prélèvements en valeur	Part des prélèvements (ville et hôpital) dans le CA taxable ⁽³⁾	Taux de croissance du CA taxable (ville remboursable et hôpital) ⁽³⁾
1999	328	143	471	3,2%	7,1%
2000	344	274	618	3,9%	7,8%
2001	359	183	542	3,1%	9,1%
2002	356	129	485	2,6%	7,1%
2003	287	190	477	2,4%	6,7%
2004	432	349	781	3,7%	6,8%
2005	631	409	1 040	4,7%	5,2%
2006	794	192	986	4,3%	1,5%
2007	555	359	914	3,9%	4,4%
2008	546	260	806	3,3%	2,4%
2009	532	236	768	3,1%	3,4%
2010	571	272	843	3,3%	1,1%
2011	577	333	910	3,6%	0,3%
2012	860	327	1 187	4,8%	-1,7%
2013 ⁽⁴⁾	801	250	1051	4,3 %	-1,6 %

(1) Taxe sur la publicité majorée de 25 % car non déductible, taxes sur les ventes directes, taxe sur les spécialités, contribution exceptionnelle sur le chiffre d'affaires remboursable ville et hôpital.

(2) Contributions versées au titre de la régulation conventionnelle.

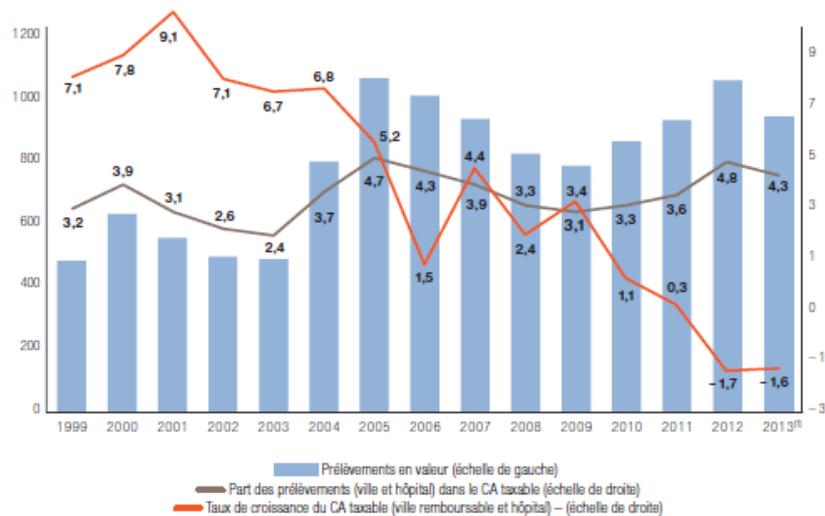
(3) Poids des prélèvements spécifiques dans le chiffre d'affaires pris en charge (remboursable ville et hôpital).

(4) Estimations.

Tableau II : **Prélèvements spécifiques payés par les laboratoires pharmaceutiques en France (en millions d'euros)**

Source : LEEM, d'après Commission des comptes de la sécurité Sociale, CEPS, GERS ⁴

Depuis ces dix dernières années, et le début des mesures de maîtrises médicalisées, nous constatons que le taux de croissance du CA taxable s'effondre et les prélèvements ne cessent d'augmenter.



(1) Estimations.
Figure 8 : Croissance des prélèvements spécifiques sur le médicament (en millions d'euros)
Source : LEEM, d'après Commission des Comptes de la Sécurité Sociale, CEPS et GERS ⁴

L'excédent brut d'exploitation (EBE*) se définit comme la valeur ajoutée, diminuée de la rémunération des salariées et des autres impôts sur la production et augmentée des subventions d'exploitation.

Selon les derniers chiffres de l'INSEE, du 15 mai 2014 (cf : Tableau III), l'EBE de l'industrie pharmaceutique diminue légèrement au fil du temps, mais reste un secteur dynamique de plus en plus concentré.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Excédent brut d'exploitation de l'industrie pharmaceutique à prix courants (en Milliards d'euros)	9,5	8,8	8,3	7,8	7,7	7,7	7,1

Tableau III : Excédent brut d'exploitation pour le secteur pharmaceutique (en Milliards d'euros)
Source : INSEE

De plus, l'environnement international est marqué par une concurrence forte entre Etats, et d'abord entre Etats Européens. Olivier Gisserot déclarait : « Nous sommes en récession marquée en France et en recul de 1% en Europe. Le décrochage menace aussi l'Europe, avec le risque que les investissements se détournent de notre continent au profit de zones plus accueillantes pour l'innovation, comme les Etats-Unis, le Japon ou les pays émergents » ²¹.

2013 marque une année de recul inédit des investissements productifs en France. Longtemps parmi les pays qui accueillait le plus d'investissement directs à l'étranger (IDE*), l'Hexagone voit son attractivité s'éroder. Le 28 janvier 2014, la Conférence des Nations

Unies pour le commerce et le développement (CNUCED*) indiquait que les IDE en France auraient chuté de 77% l'année dernière, à 5,7 Milliards de dollars (tous secteurs confondus) ; un constat d'autant plus alarmant que la tendance est à la hausse en Europe (+ 25%). Il en ressort une tendance préoccupante, avec une baisse des projets d'implantations et par conséquent, des investissements en net recul.

Pour Dominique Giorgi, président du CEPS, « la rentabilité après impôts des sociétés françaises à capitaux français avoisine les 5% par an, alors que leurs concurrentes américaines et anglaises affichent des résultats supérieurs à 15%, ce qui limite les investissements de recherche et de croissance externe ». La rentabilité, en France, est très hétérogène, plutôt inférieure à celle observée dans les autres pays occidentaux. La France possède moins de très grands groupes pharmaceutiques par rapport à la Suisse, les Etats-Unis, le Royaume-Uni ou l'Allemagne.

Une étude fiscale européenne a été menée par le cabinet Landwell, en 2012, pour le compte du LEEM, afin de comparer la charge globale d'impôts et de prélèvements qui pèse sur les laboratoires pharmaceutiques, en France et dans les principaux pays européens (Italie, Allemagne, Royaume Uni, Suisse, Espagne et Irlande). Le taux d'impôt global (fiscalité générale et sectorielle) le plus élevé est toujours celui en France, quels que soient les cas de figure et le profil d'entreprise retenu (filiale commerciale, multiactiviste ou entreprise siège). Si on ajoute à ce taux d'impôt, les charges sociales et la participation des salariés, le taux global de ces trois indices est systématiquement et nettement supérieur en France par rapport aux autres pays étudiés. Une étude de 2013, a été refaite en tenant compte du contexte actuel, et la France reste toujours le pays où le taux d'impôts global est le plus important ¹⁵.

Cela n'incite donc pas les groupes mondiaux à investir en France et justifie l'effort nouveau d'attractivité, engagé par l'Etat, au titre du crédit impôt recherche et du CSIS, dispositifs phares de la compétitivité française. Il est nécessaire d'avoir un dialogue entre industriels et pouvoirs publics pour établir une stratégie de filière.

La question qui se pose actuellement est comment conjuguer retour à la croissance et réduction du déficit public ?

Le pacte de compétitivité (janvier 2014) que souhaite mettre en place le Gouvernement actuel réussira-t-il à réduire l'écart qui se creuse avec les autres pays européens, et particulièrement

le Royaume Uni, qui a mis en place une fiscalité incitative avec une baisse générale du taux d'impôt sur les sociétés ?

Selon un article de Jean-Marie Colombani, ancien Directeur du journal Le Monde : « l'une des grandes faiblesses du pays est le recul de la compétitivité des entreprises et la faiblesse de leurs marges. (...) Les charges qui pèsent sur les entreprises françaises sont les plus lourdes d'Europe : elles représentent 12% du produit intérieur contre 8% pour la moyenne européenne »²².

Patrick Errard, Président actuel du LEEM évoquait que : « l'absence de prévisibilité et de lisibilité économiques constituent un contre-signal particulièrement dissuasifs en termes d'attractivité pour les investissements en santé, qu'ils soient scientifiques ou productifs. Pensant que d'autres pays d'Europe, qui sont autant de compétiteurs sérieux sur la scène internationale, réunissent les conditions de la visibilité, de la lisibilité et de la prédictibilité pour les industries de santé, la France n'a plus le droit à l'erreur »⁴.

Pour rechercher cette croissance qui fait aujourd'hui défaut, une autre piste envisagée est de conquérir de nouveaux marchés, par l'exportation.

Il suffit de partir d'un constat simple, au niveau mondial, le marché pharmaceutique est aujourd'hui tiré par les pays émergents, dont la progression dépasse les 10% sous l'impulsion de la Chine (+ 18,4%), du Brésil, de la Russie, et de l'Inde.

Les entreprises innovantes, comme la pharmacie, sont plus performantes à l'exportation. 80% des entreprises exportatrices dans le secteur de l'industrie pharmaceutique se déclarent innovantes (Source : INSEE (enquête innovation CIS 2008 et Douanes)).

L'internationalisation des entreprises françaises peut être appréhendée d'une part, par les exportations (ce que nous étudierons), et d'autre part, par l'implantation, c'est-à-dire par le chiffre d'affaires des filiales de groupes français implantées à l'étranger. Globalement, ce dernier est trois fois plus important que les exportations réalisées à partir du territoire national. La comparaison du ratio rapportant le CA des filiales à l'étranger au montant total des exportations, montre que les entreprises françaises sont moins implantées à l'étranger que leurs concurrents britanniques, mais nettement plus que les entreprises allemandes (source : INSEE). Trois raisons principales justifient la création de filiale à l'étranger : Faciliter

l'approvisionnement en matières premières, accéder directement au marché et bénéficier de coûts de production plus faibles.

Pour la France, le ratio CA des filiales à l'étranger sur exportations des groupes français internationalisés, pour l'industrie pharmaceutique, en 2009, est de 4. (Source : Douane et INSEE). Ainsi les grands groupes pharmaceutiques français, très performants à l'exportation dégagent aussi via leurs filiales à l'étranger, un CA conséquent, qui représente 4 fois le montant de leurs exportations, depuis la France (2009) (Source : INSEE).

Un enjeu crucial dans notre pays est de pouvoir créer des conditions d'attractivité pour réussir le développement de la recherche et des projets industriels sur le médicament. La production et la dispensation des médicaments est créatrices de valeur, et dans les années à venir devront être proches des sites de R&D. La France peut jouer un rôle dans ce secteur d'activité.

CONCLUSION

Dans un contexte national morose, avec la récession historique débutée en 2012, associée à un alourdissement des mesures de régulation et de fiscalité, le marché français continue sa décroissance. Il se retrouve isolé des autres marchés mondiaux, et continue sa progression dans le rouge. A cela s'ajoute 3,5 Milliards d'euros d'économie sur le poste médicaments pour les trois prochaines années, annoncé par Madame Touraine, en 2014.

Pour le LEEM, ce plan risque « d'assécher définitivement les considérables effets d'entraînement économique de ce secteur sur l'ensemble de l'économie du pays »²³. Un secteur pourtant en « récession économique sur son marché remboursable, étranglé par la fiscalité générale et sectorielle la plus lourde d'Europe ». Le LEEM appelle le Gouvernement « à se ressaisir d'urgence » car il considère ces derniers arbitrages comme actant « le déclin définitif de la France sur le territoire industriel, scientifique, et sanitaire »²⁴.

De son côté, IMS Health table sur un taux de croissance en France, en 2015, entre - 1% et - 2%. Pendant que le dynamisme de ce secteur, en France, est freiné par un alourdissement des mesures de régulation et de fiscalité, les pays concurrents mettent en place un environnement économique attractif et prévisible, comme le Royaume-Uni.

Les baisses de prix demandées (960 millions d'euros), peuvent contribuer aux exportations parallèles et donc accroître les risques de ruptures d'approvisionnement, au détriment des patients français (nous en parlerons dans la prochaine partie ainsi que dans la dernière).

Depuis le ralentissement du marché pharmaceutique français et les mesures prises par les Autorités pour réduire les coûts de la santé en France, leur avenir dépendra de leur capacité à s'ouvrir vers de nouveaux marchés. Plus les produits seront internationalisés et plus leur retour sur investissement sera optimisé. L'objectif numéro un pour les laboratoires producteurs en France, est de se tourner vers l'international pour y chercher la croissance qui fait dorénavant défaut dans l'Hexagone. Les laboratoires français par l'internationalisation cherche à s'affranchir des risques de plus en plus important du marché français, et à ne plus en être dépendant.

Mais, bien que l'exportation représente un atout pour la France, cela reste à prendre avec précaution. En effet, nous verrons dans la partie suivante, que la majorité des substances

actives utilisées pour la fabrication de ces médicaments est importée de Chine et d'Inde, pour être reconditionnées en France, sous forme de médicaments.

Section II :

L'achat des matières premières pharmaceutiques par la voie de l'importation : aspects réglementaires et économiques

Partie 1 :

Pourquoi la mondialisation des matières premières à usage pharmaceutique ?

La qualité des matières premières est d'une importance majeure pour ensuite garantir la qualité des médicaments. Pourtant, depuis quelques années, la délocalisation massive de la production des principes actifs pharmaceutiques (API*, Active Pharmaceutical Ingredient, en anglais) en France et en Europe s'est faite surtout vers l'Asie (Chine et Inde). L'arrivée de nouveaux pays au stade de développement, les BRICS, le Mexique, la Turquie, a encore amplifié cette mondialisation. Les Etats-Unis n'étant que le 3^{ème} producteur mondial d'API au monde, mais loin derrière l'Asie.

Pour l'Ordre des Pharmaciens, quelques 539 médicaments sont suspectés d'être en rupture, en France. Cela ne résulte que de la « mondialisation de la fabrication », d'après Isabelle Adenot, Présidente de l'Ordre.

Aujourd'hui, 20% des substances actives servant à la fabrication des médicaments sont produites en Europe (en volume), donc 80% sont produites hors Europe, principalement en Chine et en Inde (Source : Agence Européenne du Médicament (EMA*)). Les coûts de main d'œuvre sont environ 55% moins importants en Chine que dans la zone Japon - Europe - Etats-Unis. Et le phénomène est le même aux Etats-Unis. Ainsi, alors que le marché pharmaceutique mondial se concentre à 80% au niveau des pays occidentaux, les substances actives pharmaceutiques sont, quant à elles, produites essentiellement en Chine et en Inde, avec pour conséquence une perte d'indépendance considérable, pour les pays de la Triade. Les substances actives à faible valeur ajoutée, telles que l'aspirine, le paracétamol, l'ibuprofène, et certains antibiotiques ne sont même plus produits en Europe. L'Europe se contentant de produire des API à forte valeur ajoutée, issues des biotechnologies, comme les anticorps monoclonaux, par exemple.

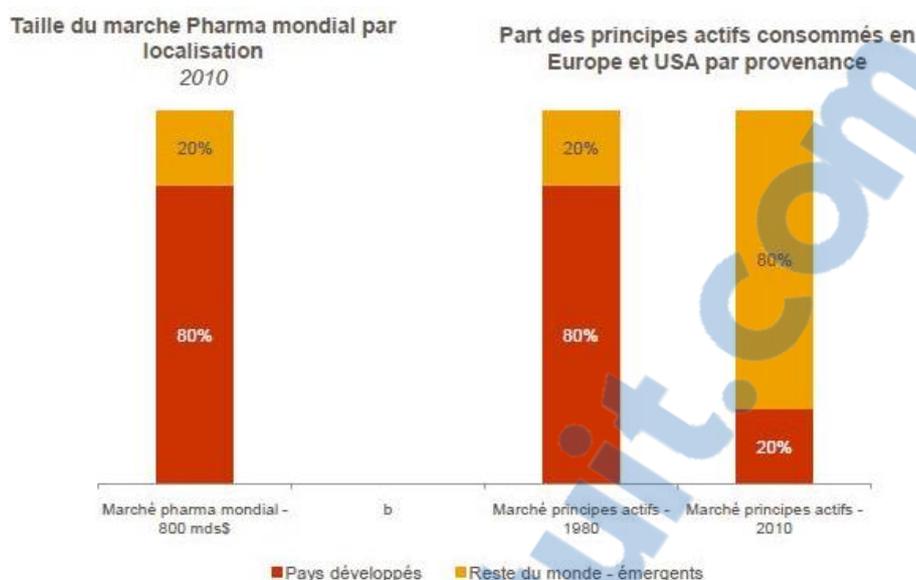


Figure 9 : Origines des API

Sources : Données EMA et Pro Conseil : Comprendre et identifier les coûts complets et les risques associés au Sourcing des Principes actifs (API) dans les pays émergents : Chine et Inde

Comment en quelques années, « d'une fabrication quasi locale des ingrédients entrant dans la composition des médicaments (principes actifs, excipients) ainsi que des médicaments eux-mêmes, avec un petit nombre d'acteurs bien identifiés et connus des Autorités de santé, nous sommes passés à une dispersion planétaire et à une dissémination des chaînes de production et de distribution »²⁵ ? Dans la suite de cet exposé, le terme substance active renverra à principe actif pharmaceutique.

A/ Des changements importants dans la chaîne de distribution : la segmentation de l'industrie pharmaceutique

Dans notre monde actuel, 80% des principes actifs proviennent d'Asie. Dès qu'il y a un problème, c'est le monde entier qui en subit les conséquences. Il y a 20 ans, seulement 20% des API étaient produits dans ces pays²⁶.

La première mondialisation contemporaine a débuté en 1989 et s'est poursuivie jusqu'en 2006. Dans le modèle traditionnel des années 1980-1990, le marché des matières actives était très captif. Les sites de fabrication des API étaient majoritairement proches des sites de fabrication des médicaments et étaient la propriété des mêmes opérateurs. Toute la fabrication du médicament était entièrement réalisée sur un même site de production, par le laboratoire

découvreur de la molécule. La fabrication était intégrée, depuis le principe actif jusqu'au produit fini. Aujourd'hui, les choses ont bien changé. Les intervenants sont multiples, éparpillés sur toute la planète, avec des circuits complexes. Nous assistons effectivement à une mondialisation dans le domaine de la fabrication des médicaments et de leur distribution. La pression économique conduit à rechercher les fournisseurs les moins chers pour tous les composants du médicament. Cette même pression économique, sociale et budgétaire conduit à rechercher les médicaments les moins chers possibles. Nous sommes maintenant face à une multitude d'acteurs, avec un monde pharmaceutique beaucoup plus complexe. Ces nouveaux partenaires ont fait émerger des nouvelles zones de croissance, où les laboratoires vont s'implanter, aujourd'hui.

La chaîne de distribution peut aussi faire intervenir de multiples intermédiaires pour la fabrication des principes actifs, les excipients, le conditionnement et l'analyse.

La fragmentation de la chaîne de fabrication des matières actives pharmaceutiques a engendré :

- l'accroissement du nombre d'étapes : si les molécules demandaient trois à quatre réactions chimiques isolées, aujourd'hui il n'est pas rare d'en trouver plus d'une dizaine voire une vingtaine pour arriver au principe actif.
- que les groupes pharmaceutiques accélèrent l'externalisation d'étapes de synthèse et/ou cèdent des sites de production à des sous-traitants. Les sous-traitants de premier rang sous-traitent à leur tour la production d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la production de matières actives pharmaceutiques.
- des pertes d'emplois et de moyens industriels en Europe entraînant une perte des compétences et de savoir-faire sur notre territoire ²⁷.

Les pays développés ont importé des produits à la compétitivité améliorée, ce qui a eu pour conséquence une désinflation des coûts leur permettant de poursuivre leur spécialisation sur des activités intenses en innovation. Ce modèle a volé en éclats avec la crise. Désormais les prix des produits importés augmentent et par ailleurs les pays occidentaux se retrouvent dans une situation de moindre croissance économique. Sur ce marché des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP*), on assiste dorénavant à la croissance du marché libre et un déclin du marché captif. Sur un marché global équivalent à 76 Milliards de dollars, le marché libre représente 45 Milliards, le marché captif 31 Milliards (chiffres 2009) ²⁵. Ce transfert progressif vers le marché libre s'explique par le fait que le médicament est un bien mondial aux coûts croissants :

→ d'une part, l'évolution du coût d'une molécule innovante a été considérable entre la fin des années 1970 et les années 2000. Développer un nouveau médicament représente un investissement d'1 Milliard de dollars.

→ d'autre part, il existe une pression sur les finances publiques donc sur le financement des systèmes de santé (cf : la section précédente), lesquels ont du mal à faire face à l'augmentation des coûts des médicaments innovants.

Dans les pays de l'OCDE, les dépenses totales représentent 9% du PIB moyen. Or, les projections montrent qu'il va falloir consacrer de 3,5 à 6 points de PIB, supplémentaires à la santé d'ici 2050.

Par ailleurs, avec l'arrivée à échéance de nombreux brevets (au moins jusqu'en 2016), les génériques représentent une part croissante du marché pharmaceutique et renforcent cette pression sur les coûts.

Tout invite ainsi à la délocalisation des lieux de production des MPUP, à la recherche du moindre coût. De plus, on constate une importante croissance des coûts cachés et une hausse des prix. L'écart de prix entre la zone occidentale et la zone asiatique s'est considérablement réduit depuis dix ans (40/50% autrefois et 20/30%, aujourd'hui) (Données : Académie de Pharmacie).

La mondialisation a donc entraîné une fragmentation, une délocalisation et un découplage de l'industrie pharmaceutique.

La maîtrise du maillon clé de la production des API s'est affaiblie. Pourtant, c'est peut-être l'étape la plus importante pour garantir la qualité du médicament, au final. Selon un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS*), en 2012, les inspections des sites de production en pays tiers :

- « Selon le bilan fourni par l'ANSM, le nombre de sites non conformes est significativement plus élevé en pays tiers avec un niveau de conformité très hétérogène. De même le nombre d'écarts majeurs relevés au cours des inspections est 6 fois plus élevé en pays tiers ».
- « La Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (DEQM*)... Depuis 1999, 251 inspections ont été conduites. Leur résultat est inquiétant car le taux de sites non-conformes a atteint 32% en 2011 »²⁸.

L'Académie de Pharmacie le confirme : « la mondialisation/globalisation est aussi à l'œuvre sur le marché des MPUP. La pression sur les prix et les coûts ainsi que l'augmentation continue des réglementations sur l'environnement en Europe a entraîné une délocalisation massive de la production des principes actifs pharmaceutiques de la France et l'Europe en général, le plus souvent vers l'Asie (Chine et Inde plus particulièrement) »²⁵.

La fragmentation de la chaîne de valeur accroît de plus en plus la complexité du marché des principes actifs pharmaceutiques. La production des MPUP est devenue le maillon faible sous l'effet de la fragmentation, de la délocalisation et du découplage²⁷.

Pour David Simonnet, président du Syndicat de l'Industrie Chimique Organique de Synthèse (SICOS*), « il n'est pas excessif de dire que, dans un contexte de crise et de guerre économique aiguë, un des objectifs des pays émergents est de contrôler les produits stratégiques indispensables à la puissance d'une nation. En ayant privilégié les importations de molécules fabriquées dans des zones qui ne respectent ni les normes de production de la filière traditionnelle du médicament ni celles sociales et environnementales de l'Europe, les industriels et les pouvoirs publics ont favorisé la dévaluation du standard de qualité des pays tiers et perdu la maîtrise des risques qui y sont associés »²⁹.

Aujourd'hui, certains « grossistes » pharmaceutiques préfèrent vendre leurs API à d'autres pays que la France, car ils leur achètent leur marchandise plus chère. Autrement dit, la santé est rentrée dans le monde des affaires où celui qui paye plus, est mieux approvisionné que les autres. Certains pays d'Asie sont les détenteurs quasi exclusifs de certaines API. La valeur ajoutée de ces matières étant faible, seules de grosses quantités engendrent des profits conséquents. Plus les quantités seront importantes et plus ce sera rentable pour conquérir un marché ou pratiquer les prix qu'ils souhaitent. La Chine et l'Inde pour certaines molécules se retrouvent dans une situation de monopole au niveau mondial, donc elles pratiquent les prix les plus élevés possibles. Suite aux délocalisations, le monopole de la Chine lui permet donc de maintenir des prix élevés.

La cause de l'augmentation des prix de l'API ne reflète que la dépendance de l'Europe face au reste du monde. En Europe, les sites de production reconditionnent sous forme pharmaceutique, les principes actifs importés bien souvent d'Asie. Et quand il est dit que les médicaments sont fabriqués en Europe, nous nous référeront en fait qu'au site de production

du produit fini. La situation est aussi de plus en plus incohérente. La synthèse du paracétamol a été exportée au départ pour en diminuer les coûts. Or, dorénavant le coût du paracétamol, qui n'est plus fabriqué en Europe, augmente (par pour les médicaments remboursables par l'Assurance Maladie mais pour l'OTC* (Over the counter), par exemple).

Le 10 décembre 2012, TF1 publiait ce message suite à une interview du Professeur Maraninchi, ancien Directeur de l'ANSM : Monsieur Maraninchi « a reconnu que si le produit fini était encore souvent « produit » ou « assemblé » en France ou en Europe, les matières premières utilisées dans les génériques comme dans les médicaments brevetés provenaient de plus en plus fréquemment de pays comme la Chine ou l'Inde. Il s'est toutefois refusé à indiquer quelle pourcentage de matières premières provenaient d'Asie, se contentant d'indiquer que l'ANSM avait « l'obligation d'assurer la traçabilité de tous les médicaments »

30

Aujourd'hui, 80% est le chiffre de la dépendance étrangère, avec 75% des sites en infraction qui sont localisés en Chine et en Inde ³¹.

La production en France étant trop coûteuse, elle se limite maintenant à certaines molécules techniques. Mais ce sont bien les pays qui sauront sécuriser leurs approvisionnements, qui auront un temps d'avance sur les autres.

La question du prix du médicament pose un gros problème depuis plusieurs années. Les MPUP coûtent de plus en plus chères à produire et à transporter. Les décideurs politiques européens doivent être informés et très conscients des problèmes liés à la mondialisation. Il faut qu'ils prennent conscience des risques stratégiques en termes géopolitiques que fait peser la dépendance de l'Europe vis-à-vis de son approvisionnement en matières premières essentielles. L'Europe est devenue totalement dépendante de l'étranger. Nous sommes donc devenus fragiles. Les coûts fixes diminuent en Europe alors que ces coûts augmentent en Chine. C'est une guerre économique qui existe entre l'Europe et l'Asie.

Pour information, beaucoup de principes actifs indispensables en France et Europe ne sont plus fabriqués sur notre territoire, ou marginalement. En France, il n'existe qu'environ 400 fabricants d'API et excipients, ce qui fait environ 600 opérateurs. C'est l'effet de la mondialisation, lié à la pression constante sur les prix et au boom des génériques. Par exemple, pour le paracétamol (265 millions de boîtes utilisées en 2010 en France) et l'ibuprofène (18 millions), nous n'avons aucun producteur en Europe. Prenons, l'amoxicilline,

premier antibiotique prescrit en France (soit 38 millions de boîtes par an) et la doxycycline (2 millions), respectivement 39% de la production est européenne et pour la cycline, plus aucune production en Europe. La metformine, un des plus vieux antidiabétiques (21 millions de boîtes vendues par an) et l'oméprazole, inhibiteur de la pompe à protons (13 millions de boîtes vendues par an), c'est respectivement 18% et 30% de production européenne ³². Où sont aujourd'hui fabriqués ces principes actifs ? Le secret est bien gardé.

Cet éclatement de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique induit un découplage entre le centre de décision de la politique, les Autorités de contrôle, le marché et la zone de production, avec deux risques majeurs, que nous analyserons à la fin de cette partie. Le bilan risques/opportunités de ces tendances est devenu défavorable au point de menacer la santé publique. La synthèse des matières actives est passée de 3 à 4 étapes à une vingtaine d'étapes avec externalisation des sites de production et intervention de sous-traitants. La qualité des produits devient plus difficile à assurer et impose aux Autorités compétentes des efforts importants en termes d'inspection sur place. La mondialisation a entraîné une modification de la chaîne de distribution et aujourd'hui, les façonniers se trouvent dans des régions géographiques avec une infrastructure réglementaire moins développée.

Le problème aujourd'hui, c'est que les Autorités françaises et européennes ne disposent que de très peu de moyens pour inspecter les sites situés en pays tiers. « Concernant les exploitants, dans le bilan des inspections 2009, l'ANSM pointe des lacunes en matière d'audits des sous-traitants et des fournisseurs. Ce qui est inquiétant alors que, notamment pour les matières premières à usage pharmaceutique, les Autorités nationales n'ont pas les moyens d'inspecter tous les sites situés en pays tiers. Dans ces conditions, les exploitants ont une lourde responsabilité dans la chaîne « qualité » en devant s'assurer que les matières premières sont fabriquées selon les standards européens »²⁸. Les sites de production resteront dans les pays à faible coût de main d'œuvre et où les contrôles sont rares et difficiles. Mais ces pays ont posé de gros problèmes de non-conformité des matières premières, et des molécules actives. Il faut quand même savoir que les inspections des sites de production des matières premières sont peu nombreuses et mettent encore à jour de graves perturbations.

Sur le seul second semestre 2010, le Conseil de l'Europe (DEQM) a suspendu 14 Certificats de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP*) et en a retiré 5. 75% d'entre eux correspondaient à des sites localisés en Inde ou en Chine. Cette même année, seulement une

centaine de sites a été inspectée par la Food and Drug Administration (FDA*) pour plus d'un millier de sites de fabrication de principes actifs situés en Chine et en Inde. Les sites européens sont inspectés en moyenne 5 fois plus que les sites chinois ou indiens, alors qu'ils sont obligés de respecter la réglementation en vigueur dans l'Union ²⁵.

Quelle est la tendance générale en 2010 ? Sur 64 sites examinés, 34 sites ont été inspectés directement par la DEQM en 2010, tandis que 25 sites ont fait l'objet d'échanges d'information entre les services d'inspection de l' Espace Economique Européen (EEE*) et 4 sites ont refusé d'être inspectés ; ces derniers ont vu leur certificat de conformité immédiatement suspendu ²⁵.

Mais l'Agence a-t-elle réellement les moyens de se déplacer en Asie et faire les inspections et les contrôles sur les matières premières sur tous les sites de fabrication ? Toutes les MPUP, ni en génériques, ni en princeps ne sont contrôlées. Les inspections sont aléatoires et répétées. En cas de non-conformité, elles sont rendues publiques et sont suivies de sanctions ; mais 75% des sanctions concernent deux pays producteurs : la Chine et l'Inde. Les grands laboratoires pharmaceutiques ont tous des lieux de production et d'approvisionnement de MPUP qui sont souvent identiques et qui produisent de temps en temps des princeps et de temps en temps des génériques. Cela est censé faciliter la sécurisation du processus d'inspection. Dominique Maraninchi, ancien Directeur de l'ANSM déclarait « la production des matières premières pharmaceutiques mérite d'être remise en question » ³³.

Aujourd'hui, les autorités compétentes vérifiant la réglementation des MPUP font face à de nouveaux défis.

L'Inde comprend près de 270 sociétés pharmaceutiques incluant les multinationales, les sociétés privées et publiques réalisant près de 70% des ventes. A ce chiffre, il faut ajouter 5600 petites industries génériques (entreprises dont l'investissement productif est compris entre 0,4 et 0,8 Milliards d'euros), dont 3000 sont directement impliquées dans la production pharmaceutique et près de 100 fabricants travaillant principalement dans le domaine de la production de principes actifs. Par ailleurs, les sociétés indiennes détiennent 70% de ce marché contre seulement 30%, pour les multinationales ³⁴.

B/ La réglementation européenne et française en vigueur sur l'importation des matières premières à usage pharmaceutique (MPUP*) en 2014

Tout d'abord, l'importation consiste en l'introduction physique sur le territoire douanier de l'EEE. L'objectif de cette nouvelle réglementation : conserver un circuit de distribution fiable et sécurisé car l'industrie du médicament est un secteur où la traçabilité doit être la plus stricte possible. 20% des sites contrôlés ne sont pas aux normes avec 75% des sites en infraction sont situés en Chine et en Inde (Source : DEQM). Ce n'est vraiment pas rassurant quand on sait que ces deux pays règnent en maître sur la production mondiale des API. La Chine compterait plus de 5000 sites de production sur son territoire³⁵. De plus, on omet de dire qu'il existe deux types de fabricants, en Chine, ceux qui sont contrôlés et d'autres qui ne le sont pas, comme le révélait un article du New York Times.

Les 8 inspecteurs de l'ANSM du département des matières premières réalisent 80 inspections au total par an. Sur ces 80 inspections, 20 ont lieu à l'étranger, surtout en Chine, un peu aux Etats-Unis et rarement au Japon. Il existe, en France, environ 3000 substances actives entrant dans la composition des spécialités pharmaceutiques. Aujourd'hui, l'ANSM emploie des inspecteurs qui représentent un quart des agents faisant des contrôles pour le compte de la DEQM (ce n'est pas sa seule activité). Mais la DEQM ne possède aucun inspecteur, puisqu'elle n'est pas une Autorité compétente (comme l'EMA, d'ailleurs, qui elle établit les Good Manufacturing Practice, (GMP*)). Cependant, elle peut vérifier la conformité ou non-conformité des certificats, mais en aucun cas, elle ne fait d'inspection. La DEQM emploie pour ses missions 32 inspecteurs au total, issus de plusieurs Etats Membres (EM*). La DEQM fournit les monographies de la Pharmacopée Européenne (PE*).

Ce sont les Autorités compétentes qui délivrent les certificats de bonne pratique de fabrication (BPF*), applicables aux principes actifs et ceux relatifs aux produits finis. C'est la France qui en délivre le plus, en Europe. C'est au nom de l'ANSM ou des Autorités compétentes des EM, que ces certificats sont délivrés.

a) Une nouvelle réglementation depuis 2013

Depuis l'adoption de la loi du 1er juillet 1998, il existe un cadre juridique et réglementaire spécifique aux MPUP.

C'est à la suite d'un constat : « dans la Communauté, une augmentation alarmante du nombre de médicaments falsifiés ... qui représentent une grave menace pour la santé publique ». Il était indiqué que les coûts directs et indirects de l'inaction pourraient atteindre entre 9,5 et 116 Milliards, lors des propositions de directive du parlement européen et du conseil modifiant la Directive 2001/83/CE ²⁷.

La Directive communautaire 2011/62/UE du 8 juin 2011, a permis le renforcement de la veille et de la sécurité sanitaire. Elle « s'applique à la fabrication de médicaments exclusivement destinés à l'exportation ainsi qu' (...) aux substances actives et aux excipients ».

Elle modifiait la Directive 2001/83/CE, qui avait institué un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, concernant la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés, et l'import-export des médicaments.

La transposition de la Directive 2011/62/UE en droit français a abouti à l'Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012, qui prévoit pour les activités de fabrication, d'importation et de distribution : une demande d'autorisation pour les substances actives, ainsi qu'une déclaration pour les excipients, et le Décret n° 2012-1562 de la loi n° 31 décembre 2012, relatif au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments.

Tout d'abord, selon la définition de l'Article L. 5138-2 du Code de la Santé Publique (CSP*), « on entend par matières premières à usage pharmaceutique tous les composants des médicaments, c'est-à-dire (...) toute substance ou tout mélange de substances destiné à être utilisé pour la fabrication d'un médicament et qui, lorsqu'utilisé pour sa production, devient un composant actif de ce médicament, exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique en vue de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, ou d'établir un diagnostic médical ». Dans ce même article, est un excipient, « tout composant d'un médicament autre qu'une substance active et que les matériaux d'emballage ».

Pour information, en Europe, il existe environ 20 000 spécialités qui ont une source d'approvisionnement dans un pays tiers, dont 2000 sont commercialisées en France. Environ 1600 fabricants de substances actives dans les pays tiers approvisionnent le marché européen. (Source : ANSM). Dans certaines AMM, il est encore impossible de connaître l'origine de la matière première. Cette Directive est apparue parce qu'aujourd'hui, la majorité des API

proviennent de Chine et d'Inde. Dans ces deux pays, il existe plusieurs milliers de sites de production des API destinés à l'export, qu'il est impossible de tous répertorier.

La fabrication des API est toujours soumise à des BPF³⁶, que ces API soient fabriquées dans l'Union Européenne ou qu'elles soient importées dans l'EEE. (Article L. 5138-3 du CSP). Ces bonnes pratiques s'appliquent à la fabrication des substances actives entrant dans la composition des médicaments à usage humain. Une matière première de départ d'une substance active peut être un produit du commerce, une matière achetée chez un ou plusieurs fournisseurs sous contrat ou accord commercial, ou produite en interne. Normalement, les matières premières de départ d'une substance active ont une structure et des propriétés chimiques définies. Le fabricant doit préciser à l'issue d'une étude documentée le point à partir duquel la production de la substance active débute. Les BPF appropriées doivent être appliquées aux étapes de fabrication de l'intermédiaire et/ou de la substance active.

Tout d'abord, le fabricant de la matière active doit avoir obtenu un certificat de conformité à la monographie de la Pharmacopée Européenne (PE*) de la part de la DEQM, du Conseil de l'Europe. Ce qui signifie que son dossier de fabrication a été expertisé et que le lieu de fabrication a pu être inspecté par cette Autorité de contrôle.

Les MPUP doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent. L'objectif principal de la PE est d'établir des normes de qualité communes et harmonisées à l'échelle de l'UE, permettant de contrôler les substances servant à la fabrication de médicaments à usage humain. Elle se compose de monographies décrivant des normes de qualité spécifiques pour des substances et des normes générales applicables à des groupes d'ingrédients ou de formes pharmaceutiques, ces normes sont accompagnées des méthodes analytiques permettant de les établir et de les contrôler. Certaines substances actives ne font pas l'objet d'une monographie à la PE ou dans une autre Pharmacopée. Dans ce cas, le contrôle se fait selon une monographie interne développée par le fabricant de substance active. Ces spécifications font l'objet d'une évaluation avant l'obtention de l'AMM.

En Chine, par exemple, ils ont tendance à avoir d'un côté des sites de production de matières premières, destinés à l'export, et de l'autre des sites destinés au commerce chinois. Nous aurions pu penser il y a quelques années, que la Chine et l'Inde imposeraient leurs propres BPF à l'Europe, mais celle-ci a pour le moment réussi à faire pression sur la Chine. La plupart du temps, pour une API, il y a des sources alternatives, et plusieurs sources possibles dans le

même pays. L'objectif premier de toute entreprise étant de faire du profit. Bien que les Chinois étaient initialement opposés à cette nouvelle législation (contrairement aux Indiens), ils vendent beaucoup plus chère la marchandise à l'export, que la marchandise locale destinée à alimenter son propre marché. La Commission Européenne et le forcing du lobbying local ont réussi pour le moment à faire accepter cette nouvelle réglementation aux Chinois. Jean-Luc Delmas, membre de l'Académie de Pharmacie : « Au plan démographie, nous représentons 10% de la population mondiale. Il est normal que les pays émergents n'acceptent plus aussi facilement les normes qui viennent de nos vieux pays. Derrière la bonne volonté affichée par les pouvoirs publics chinois, il ne faudrait pas que nous soyons obligés d'accepter des standards de moindre qualité »³⁷.

Depuis le 2 juillet 2013 et l'application de cette Directive en droit français, de nouvelles exigences ont été introduites, dont l'objectif, d'une part est de renforcer la coopération entre Autorités compétentes, et d'autre part de promouvoir l'usage de référentiels équivalents à la Partie II des BPF européennes.

Selon l'Article R. 5124-2 du CSP, la fabrication comprend différentes activités dont l'achat des matières premières, telle qu'elle est définie par les BPF. C'est pour faciliter l'application et le contrôle du respect des règles au sein de l'UE, concernant les API, que les fabricants doivent notifier leurs activités aux Autorités compétentes concernées.

Au préalable, avant de débiter la fabrication ou l'importation d'une API, une « demande d'autorisation » (Article L.5138-1 du CSP), est adressée à l'ANSM, par les « représentants légaux de l'établissement, par tout moyen permettant d'en accuser réception, au moins soixante jours avant la date prévue pour le commencement de l'activité. Elle doit comprendre :

- le nom, la raison sociale et l'adresse du siège social à laquelle appartient l'établissement
- le nom des représentants légaux de l'établissement
- l'adresse de l'établissement qui exerce l'activité de fabrication, d'importation de substances actives
- les substances actives à importer, fabriquer ou distribuer.

Toute modification susceptible d'avoir une incidence sur la qualité ou la sécurité des matières premières à usage pharmaceutique fabriquées, importées ou distribuées est notifiée par tout moyen et sans délai à l'agence » (Article R. 5138-1 du CSP).

L'ANSM dispose réglementairement de 60 jours pour évaluer les dossiers.

La décision du Directeur Général de l'ANSM n° 2013-104 du 21 mars 2013 (Journal Officiel de la République Française (JORF*) du 16 avril 2013) fixe la liste des informations administratives et techniques à fournir dans le cadre :

- D'une demande d'autorisation de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives et,
- D'une déclaration de fabrication, d'importation et de distribution d'excipients.

Pour la fabrication des API dans les pays tiers, il y a lieu de garantir que les dispositions législatives applicables à la fabrication des API destinées à l'exportation dans l'Union, assurent un niveau de protection de la santé publique équivalent à celui prévu par la législation de l'UE. Selon la dernière Directive communautaire, « afin de garantir un niveau de protection de la santé humaine similaire dans toute l'Union et d'éviter les distorsions sur le marché intérieur, les principes et lignes directrices harmonisés pour les inspections des fabricants de substances actives devraient être renforcés. Ces principes et lignes directrices harmonisés devraient également contribuer au fonctionnement des accords de reconnaissance mutuelle existants avec les pays tiers dont l'application dépend d'une surveillance et d'une mise en application efficaces et comparables dans l'ensemble de l'Union ». A la suite de l'inspection par une Autorité Compétente d'un EM, (en France, l'ANSM), si « la fabrication (...) en vue de la distribution des MPUP respectent les bonnes pratiques, elle délivre un certificat de conformité, sauf pour les activités de distribution d'excipients. Tout établissement (...) peut demander à l'Agence de certifier qu'il respecte ces bonnes pratiques. Le modèle du certificat de conformité est établi par l'Agence en coopération avec l'Agence européenne des médicaments » (Article L. 5138-4 du CSP).

b) Un premier moyen d'action : la confirmation écrite

Conformément à cette dernière Directive, tous les API et les excipients importés de pays tiers, (par exemple chinois, indien, américain et japonais), devront être conformes.

Les pays non européens sont extrêmement importants pour l'importation dans l'Union. Ils doivent obligatoirement depuis l'entrée en vigueur de la Directive, le 2 juillet 2013, fournir une **« confirmation écrite »** de conformité avec les normes BPF de l'UE, délivrée par leur Autorité compétente, sera demandée par les douanes. La confirmation écrite couvrira 72% des cas d'importation de MPUP en provenance de pays, hors EEE, tels que l'Inde, la Chine, la Turquie, l'Afrique du Sud.

Lors des inspections des sites de fabrication au Japon et aux Etats-Unis, les inspecteurs de l'ANSM rencontraient très peu de problèmes. Mais, en Chine et en Inde, ils ont parfois été confrontés à de drôles de surprises. Les Autorités compétentes chinoises n'inspectent que les sites de fabrication destinés au marché domestique. Dans ces deux pays, les BPF fournis sont moins exigeants que les BPF européens, c'est pourquoi ils doivent dorénavant émettre une « confirmation écrite », émanant de leur Autorité compétente nationale. Les substances actives devront être fabriquées en conformité avec les normes de BPF européenne (Good Manufacturing Practice (GMP*), en anglais), ou au moins équivalentes à celles prévues par l'UE. Les BPF sont aussi applicables aux produits finis. Ce sont les Autorités compétentes des pays qui inspectent qui délivrent le certificat BPF. De plus, l'International Conference on Harmonisation (ICH*) Q7 est la partie II des GMP Europe. L'ICH Q7 est reconnu par les principaux pays importateurs et exportateurs de produits pharmaceutiques, comme le seul texte applicable pour la fabrication et le commerce de principes actifs pharmaceutiques et d'intermédiaires. Ce texte précise et met à jour les attentes aussi bien des législateurs que des clients industriels. C'est devenu le texte de référence imposé par les instances réglementaires américaines et européennes pour les audits des fournisseurs de principes actifs.

Dans le régime d'exemption 1 (Voir document suivant), les pays tiers peuvent demander une liste des pays équivalents en ce qui concerne les règles BPF, qui sera évaluée par la Commission Européenne, après une évaluation de la réglementation de l'API, du pays exportateur. Pour les Etats-Unis, le Japon, la Suisse, l'Australie, par exemple, ils peuvent avoir recours au régime d'exemption 1, car ils sont inscrits sur cette liste positive. En effet, les BPF et les pratiques d'inspection dans ces pays sont quasi-équivalents à ceux pratiqués en Europe. Mais, le cas général (pour la Chine et l'Inde) reste une confirmation écrite associée à une inspection. Ce régime correspondra à environ 24% des cas d'importation de pays tiers.

Si l'inspection conclut que ce fabricant exerce son activité dans le respect des principes et lignes directrices des BPF, un certificat de conformité aux BPF lui sera alors délivré dans les 90 jours suivant cette inspection. L'ANSM transmettra à l'EMA, la copie de ce certificat pour l'enregistrement dans la banque de données communautaire.

<p>Cas général</p> <p><u>indépendamment de l'existence d'un certificat BPF émis par une autorité locale ou européenne</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ L'équivalence aux BPF européennes du pays du fabricant d'origine de la substance active n'est pas établie ▶ <u>Confirmation écrite</u> émise par l'autorité du pays du fabricant
<p>Régime d'exemption 1 ou « Waiver 1 »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Le pays du fabricant de la substance active est inscrit sur la liste de la Commission européenne → BPF et pratiques d'inspection équivalentes
<p>Régime d'exemption 2 ou « Waiver 2 »</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Difficulté d'approvisionnement de la spécialité pharmaceutique sur le marché européen, <u>ET</u> ▶ Existence d'un certificat BPF de moins de 3 ans émis par une autorité européenne, <u>ET</u> ▶ Notification à la Commission

Figure 10 : **Récapitulatif des nouvelles exigences depuis le 2 juillet 2013**
Source : Kent Woods, MHRA ³⁸

L'API exporté est accompagné d'une confirmation écrite, attestant que les normes BPF ont été respectées, émise par l'Autorité compétente du pays tiers exportateur. Cette confirmation écrite est obligatoire pour chaque API produite et pour chaque usine de fabrication, sinon la marchandise reste bloquée à la frontière.

Une exception subsiste, elle obéit à l'Article R. 5138-9 du CSP. S'il n'existe pas d'alternative possible pour l'API, et que cela risque d'entraîner une rupture de stock en médicaments par la suite, l'ANSM peut avoir recours à l'exemption de type 2, si et seulement si un BPF émis par une Autorité compétente européenne de moins de 3 ans est valable. Elle devra dans tous les cas informer préalablement la Commission Européenne. Cela correspond à 1,5% des cas. Dans ce cas, l'ANSM laisse passer la marchandise à la douane (avec un engagement du Pharmacien Responsable). En revanche, s'il existe d'autres sources d'approvisionnement, une alternative est possible, donc aucune exemption n'est autorisée. L'objectif est d'anticiper la rupture d'approvisionnement.

En réalité, très peu d'exemptions sont accordées par l'ANSM. Cette Directive est destinée à faciliter une approche commune pour faire face à l'importation de substances actives. En effet, une fois rentrée dans l'EEE, les API peuvent circuler librement. Sur ces 1600 fabricants d'API en pays tiers, à l'échelle de l'Europe : 96% des sources remplissent la réglementation en vigueur. Il existe 4% des fabricants qui ne respectent pas ces critères et dans ce cas, il y a une évaluation au cas par cas.

La délivrance d'un certificat BPF ne vaut pas autorisation d'activité, une demande d'autorisation doit être soumise à l'ANSM, au préalable.

La confirmation écrite peut être vérifiée par les Autorités compétentes européennes, les douanes lors de l'importation et les laboratoires pharmaceutiques, à réception. Selon David Cockburn, haut responsable de l'EMA : pour autant, « on ne peut pas exclure le risque que les Autorités locales se contentent de signer les papiers »³².

c) Le second moyen d'action : le renforcement des inspections

De 2006 à 2011, soit 5 ans, seulement 88 sites ont été inspectés, selon le rapport de l'IGAS, révélant ce qu'ont constaté ces rares inspections : « les inspections des sites de production de matières premières sont peu nombreux et mettent en évidence de graves dysfonctionnements (...). Les quelques inspections menées ont révélé que « le nombre d'écarts majeurs relevés au cours des inspections est 6 fois plus élevé en pays tiers (Chine et Inde). Ils portent soit sur des défaillances du système qualité et/ou documentaires. Des cas de falsifications ont été également observés (par exemple : dissimulation de locaux ou d'équipements non conformes aux BPF, manipulation de données analytiques afin d'obtenir des résultats conformes aux spécifications, création de documents manquants »²⁸.

Pour les contrôles, ces deux instances font appel aux EM. La France, est le pays le plus actif que les 5 ou 6 autres pays qui ont des inspecteurs.

Dorénavant, une vérification en inspection de la présence des confirmations écrites et de leurs dates de validité est obligatoire, pour les pays tiers. Des inspections auront lieu chez les importateurs de substances actives, chez les utilisateurs de substances actives et aux douanes.

Chaque livraison doit être accompagnée de la confirmation écrite. Si la substance active importée n'est pas accompagnée de cette confirmation écrite, elle ne peut pas être mise en œuvre dans un médicament à usage humain. De même, la confirmation écrite est nécessaire

même dans le cas où le produit fini fabriqué à partir de la substance active importée, est destiné à l'export. Les MPUP importées et destinées à l'export sont soumises aux mêmes exigences que celles destinées au marché communautaire (Article L. 5138-1 du CSP).

Il n'y a pas de différence dans la stratégie et la mise en place des inspections pour les sites de fabrication en France, d'une part et à l'étranger, d'autre part. Les modalités opérationnelles ne sont naturellement pas les mêmes, adaptées en particulier au type de produit, à l'éloignement du site de fabrication, aux informations antérieurement recueillies, ainsi qu'à l'engagement des Autorités locales à ce que les fabricants opérant sur leur territoire le fassent dans des conditions respectant les normes internationales. L'Agence s'inscrit, en conformité avec les textes internationaux dans une stratégie de gestion des risques fondée sur des critères définis au niveau européen (comme par exemple l'historique des inspections précédentes, le nombre de signalements de défauts de qualité, le risque inhérent aux médicaments fabriqués...). Pour les médicaments fabriqués dans les autres EM de l'UE, sont appliqués les principes de reconnaissance mutuelle des conclusions des rapports d'inspection. Il est également tenu compte de la nécessité d'émettre des certificats BPF, qui doivent être introduits dans la base de données de l'UE, dénommée EudraGMP. Pour ce qui est des inspections dans les pays-tiers, l'effort s'inscrit dans une logique coordonnée notamment entre les EM de l'UE. L'Autorité nationale de régulation (ANR*) qui est responsable des inspections est différente selon la procédure. Pour les procédures centralisées, c'est la voie d'importation dans l'UE qui définit l'ANR (sachant que s'il y a plusieurs voies d'importation, il y aura autant d'ANR potentiellement en charge des inspections). Pour les procédures nationales, un lien direct est établi avec les directions-produits concernées. Le traitement du cas des procédures en reconnaissance mutuelle est variable selon les Autorités. Dans tous les cas, la mise en place des inspections est la même et répond à une méthodologie déterminée au plan européen ³⁹.

Dans tous les cas, selon le site de fabrication des API, il y a une :

- ➔ Inspection BPF Europe, par les Agences européennes, selon les fréquences appropriées ;
- ➔ Possibilité d'inspection dans les pays tiers...sans obligation.

Le programme d'inspection par l'ANSM est priorisé selon l'analyse du risque.

Cela n'empêchant pas les EM de procéder à des inspections supplémentaires lorsqu'ils l'estiment approprié. Pour les API, les inspections sont non obligatoires, non fixes et priorisées selon l'analyse du risque.

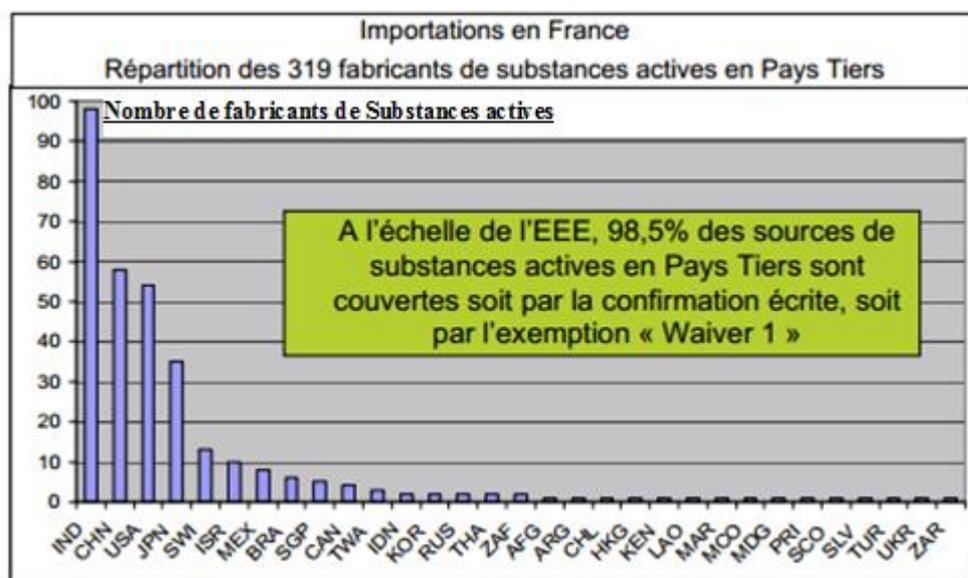


Figure 11 : Point de situation – Résultats du sondage ANSM 2013 pour les importations françaises de substances actives en provenance de pays tiers
Source : ANSM⁴⁰

Au niveau européen, 4% des importations en provenance de pays tiers, ne rentrent ni dans le cas général (confirmation écrite + inspection), ni dans l'exemption de type 1 et 2. Au niveau français, le taux de non-conformité aux mêmes caractéristiques est de seulement 1,5%. Le marché français est aujourd'hui assez bien sécurisé (en dehors bien sûr de l'achat sur des sites internet, non approuvés par le Ministère de la Santé).

Third country	Number of API manufacturing sites supplying EU	Requirement	State of play
India	496	Written confirmation	Situation under control. IND issued 254 written confirmations to date (published at: http://www.edaee.nic.in/WC_scanned_epipca.htm).
China	438	Written confirmation	Situation under control. CHN is issuing written confirmations. At the end of August 2013, 322 written confirmations were issued, concerning 167 manufacturers and 524 APIs (source: CFDA).
U.S.	186	Waiver 1	Situation under control. Listed.
Japan	106	Waiver 1	Situation under control. Listed.
Switzerland	67	Waiver 1	Situation under control. Listed.
Korea	37	Written confirmation	Situation under control. Korea has issued written confirmation (54 issued to date, covering 105 API).
Israel	36	Written confirmation then Waiver 1	Situation under control. Israel has issued 114 written confirmations to date. Listing had to be refused for the time being but Israel is revising its legislation to be reconsidered.

Survey of the 'Heads of Medicines Agencies' amongst medicines manufacturers in the EU. This figures do not take account of the possibility of manufacturers to substitute one API source by another one.

Figure 12 : Situation de la Commission Européenne en Octobre 2013
Source : ANSM⁴⁰

L'ANSM s'assure toujours que la responsabilité en aval est bien respectée. La surveillance des sites de production est réalisée conjointement par les 27 EM. La technique utilisée est un échantillonnage croisé. Aujourd'hui, la FDA et les 27 EM collaborent ensemble. L'Europe ne reconnaît pas les résultats des inspections menées par la FDA. Mais un site qui vient d'être inspecté par la FDA et qui est dit conforme aux BPF américains, ne sera pas inspecté par l'Europe tout de suite après. Les inspecteurs européens vont préférer se déplacer sur un site inspecté il y a bien plus longtemps, au vu du nombre de sites dans le monde, mais aussi l'éloignement de certains sites. Cependant, comme le rappelle un rapport de l'IGAS, 60% des sites de production des API déclarées auprès de l'ANSM pour importer de telles matières premières en France n'ont jamais été contrôlées par l'ANSM²⁸.

Il est important que les Autorités compétentes des EM, la Commission Européenne et l'EMA coopèrent afin de garantir l'échange des informations relatives aux mesures adoptées, en vue de lutter contre la falsification des médicaments, y compris concernant les systèmes de sanctions mis en place.

Le but aujourd'hui est de permettre à l'EMA de surveiller la situation du marché des MPUP circulant dans l'EEE, et de coordonner les inspections nécessaires. Des cas particuliers d'importations de pays tiers, pour lesquelles aucune confirmation écrite n'a été délivrée par les Autorités du pays exportateur, doivent alerter l'Agence Européenne. De plus, les niveaux de stock et la disponibilité pour chaque API utilisée dans la fabrication d'un médicament devraient être régulièrement mis à jour, pour éviter les pénuries. De même, toutes les indications pour lesquelles l'API est utilisée devraient être répertoriées et tous les sites alternatifs possibles connus, pour faire face en cas de pénurie. Aujourd'hui, les laboratoires pharmaceutiques doivent notifier les risques de rupture à l'ANSM, pour les API rentrant dans la fabrication de médicaments prescrits en France.

d) Les différents dossiers existants pour démontrer la qualité des matières premières

Elles peuvent prendre trois formes de dossiers confidentiels de l'API :

→ **La Certification de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP*)** : lorsque la substance est présente à la PE, elle doit être conforme aux spécifications de sa monographie. Son fabricant peut faire une demande dans le cadre de la procédure de

certification de conformité aux monographies de la PE auprès de la DEQM, du Conseil de l'Europe. Ce document pourra ensuite être utilisé pour chaque demande d'AMM concernant un produit contenant cette substance.

→ **L'Active Substance Master File (ASMF* ou Drug Master File à l'international)** : est le document de référence pour les substances actives non inscrites à la PE ou pour celles n'ayant pas fait l'objet d'une demande de CEP. Il renferme toutes les informations sur la préparation et la qualité du produit. Un Drug Master File (DMF*) comporte en général une partie ouverte, accessible à l'acheteur de la substance active, et une partie fermée, uniquement accessible aux Autorités qui examinent le DMF pour déterminer la qualité de la substance. La partie fermée contient les informations les plus confidentielles, relevant du savoir-faire particulier de l'entreprise. À noter qu'un DMF n'est jamais évalué en tant que tel : il est toujours déposé en même temps qu'une demande d'AMM et est donc évalué à chaque fois. L'examen est fait soit par l'Autorité nationale (ANSM pour la France) et, il pourra être déposé dans les 27 EM en vue d'une AMM, soit par l'EMA, dans le cas d'une procédure centralisée de demande d'AMM. Le système du DMF existe partout dans le monde, mais chaque aire géographique possède son propre DMF.

→ **Le Commun Technical Document (CTD*)** : est utilisé pour des enregistrements d'AMM en procédure centralisée, à l'EMA. Le module 3 possède une partie 3.2.S concernant la qualité et la pureté des substances actives du médicament et la partie 3.2.P celle du produit fini. Il existe aussi une partie dédiée aux excipients.

e) L'arrivée des MPUP dans l'Espace Economique Européen

Au préalable, avant toute importation en France, le laboratoire pharmaceutique souhaitant importer doit réaliser un télé-enregistrement sur le portail de l'ANSM. Un établissement exerçant des activités de fabrication, d'importation et de distribution d'une ou plusieurs substances actives et d'un ou plusieurs excipients doit effectuer un seul télé-enregistrement sur le site internet de l'ANSM.

A réception de la marchandise, après passage de la douane, au moins un test d'identification doit être effectué sur chaque lot d'API reçu, conforme à la monographie de la substance (Pharmacopée européenne, 7^{ème} édition) ou monographie interne développée par le fabricant

de substance active, s'il n'y en a pas dans la Pharmacopée. Un certificat d'analyse du fournisseur peut être utilisé en remplacement des autres contrôles à effectuer, dès lors que le fabricant dispose d'un système d'évaluation des fournisseurs. Chaque fût de principe actif doit porter le nom du lieu d'origine, le téléphone et l'adresse de l'entreprise d'où il provient. Tous les fûts devront être analysés un par un. Les MPUP doivent répondre aux spécifications de la Pharmacopée quand elles existent. « Pour la fabrication de médicaments à usage humain, les établissements pharmaceutiques (...) :

→ Vérifient la qualité et l'authenticité des matières premières qu'ils utilisent ;

→ Veillent à n'utiliser que des substances actives fabriquées et distribuées, y compris lorsqu'elles sont importées, conformément aux bonnes pratiques de fabrication (...). Les établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments à usage humain se conforment (...) à l'obligation en réalisant, par eux-mêmes ou par l'intermédiaire d'un organisme tiers avec lequel ils concluent un contrat écrit, des audits sur les sites de fabrication et de distribution des substances actives. Ces mêmes établissements utilisent des excipients appropriés pour lesquels ils déterminent, sur la base d'une évaluation formalisée du risque conforme aux lignes directrices de la Commission Européenne, les BPF adéquates. Cette évaluation du risque tient compte des exigences imposées par d'autres systèmes de qualité pertinents, de la source et de l'utilisation prévue de ces excipients, ainsi que de précédents cas de défaut de qualité » (Article L. 5138-3 du CSP).

Selon l'Article R. 5124-47 du CSP, les fabricants de médicaments peuvent sous-traiter au fabricant de la matière première à usage pharmaceutique tout ou partie des contrôles prévus par le dossier d'AMM dans le cadre d'un contrat écrit, incluant la chaîne d'approvisionnement qui fixe, conformément aux bonnes pratiques, leurs obligations respectives. Toutefois, l'identification doit, elle par contre être effectuée dans chaque fût lors de la réception de chaque lot de matière première.

Seules peuvent être utilisées en fabrication, les matières premières qui ont été libérées par le département du contrôle de la qualité et qui sont en cours de validité. Les substances actives ont été préalablement libérées par le fabricant de matières premières conformément aux BPF des substances actives.

Aujourd'hui, l'EMA exige une traçabilité de la chaîne de production des API, en renforçant la vérification sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement de l'API. Ainsi, depuis 2011, un

programme de coopération internationale sur l'inspection des BPF est animé entre l'EMA, l'Organisation mondiale de la santé (OMS*), la FDA, aux États-Unis et la Therapeutic Goods Administration (TGA*) en Australie. Il permet d'optimiser les ressources et les échanges d'informations à travers des coopérations dans le cadre des inspections des fabricants de substances actives à usage pharmaceutique. Dans l'UE, la base de données EudraGMP facilite aussi le partage d'informations autour des sites de production : elle regroupe les autorisations d'ouverture (AO*) des établissements pharmaceutiques de fabrication et d'importation, les certificats de BPF et les informations relatives à la conformité ou non à ces BPF. Cette base a été récemment ouverte à des acteurs clés, comme les Autorités australiennes et américaines. Un renforcement de ces dispositifs sera à l'avenir nécessaire pour optimiser le haut niveau de sécurité actuel : les Autorités et les organisations professionnelles internationales se sont d'ores et déjà attelées à la tâche.

« La sélection des sites à inspecter s'effectue sur la base d'un risque spécifique ou de doute. Enfin, les producteurs de produits finis impliqués dans une procédure centralisée sont systématiquement inspectés pour vérification des BPF par les Autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'EMA. Au sein de l'EMA, ces programmes font l'objet de coopérations et d'échanges conduits par les représentants des Autorités compétentes, membres du Good Manufacturing & Distribution Practice (GMDP*) Inspectors Working Group. Les médicaments commercialisés sont testés selon un rythme déterminé par chaque EM participant au réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL*). Les produits ayant fait l'objet d'une procédure centralisée à tester sont également sélectionnés après une évaluation du risque. Cette surveillance relève d'une étroite collaboration entre l'EMA, la DEQM et l'OMCL », déclarait Suzanne Keitel, Directrice de la DEQM ⁴¹. « Pour optimiser les moyens, un gros travail a été engagé entre les Autorités européennes, américaines et australiennes afin de coordonner les inspections et d'en partager les résultats » ³², précise Suzanne Keitel, mais cela est encore insuffisant pour les milliers de sites producteurs asiatiques, dont personne ne connaît le nombre exact.

La fabrication du médicament sous sa forme de produit fini, est soumise à la possession d'une autorisation de fabrication. Le titulaire de l'autorisation de fabrication est tenu de respecter les BPF des médicaments et de n'utiliser que des substances actives fabriquées conformément aux BPF, pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments (Articles L. 5138-2 et L. 5138-3 du CSP). Les BPF constituent un des éléments-clé de l'Assurance-Qualité.

Il est de la responsabilité de la personne qualifiée du titulaire de l'AMM de s'assurer que les substances actives utilisées dans la fabrication du médicament sont fabriquées, conformément aux référentiels BPF, de l'UE ⁴². L'audit du fabricant du principe actif est également obligatoire.

En France, c'est le Pharmacien Responsable (PR*) qui engage ses responsabilités, de la réception de l'API dans le laboratoire, à la fabrication du médicament. Il y a aujourd'hui une obligation de transfert d'information, c'est-à-dire que l'industrie pharmaceutique ne doit pas cacher ses sources d'approvisionnement (même les sites intermédiaires doivent être mentionnés). Il peut être vérifié tous les sites de production, les données de tous les fournisseurs, concernant l'ensemble des étapes de fabrication, y compris les intermédiaires, avant son utilisation, pour la fabrication du médicament. Lors d'un dépôt d'AMM, l'engagement du PR exploitant (déclaration écrite de la personne qualifiée, pour les autres pays européens) doit être joint au dossier d'AMM. La chaîne d'approvisionnement doit être documentée avec tous les acteurs, et toujours la présence de la confirmation écrite pour chaque API, en provenance de pays tiers. Chaque fabricant de principe actif et de médicament doit établir, documenter et mettre en œuvre un contrôle efficace de gestion de cette qualité qui implique la participation active de la direction et du personnel de fabrication. La fabrication doit être réalisée et supervisée par du personnel qualifié en nombre suffisant, ayant une formation initiale, une formation complémentaire et/ou une expérience appropriées. Les MPUP, les matières premières de départ, les réactifs et les solvants destinés à être utilisés dans la production des substances actives et de médicaments ne doivent être acquis qu'auprès de fournisseurs agréés, répondant aux spécifications correspondantes. Il doit exister des procédures écrites décrivant la réception, l'identification, la mise en quarantaine, le stockage, la manutention, l'échantillonnage, les contrôles, l'approbation ou le refus des contrôles. De bons documents sont un élément essentiel du contrôle d'Assurance-Qualité. Le fabricant doit disposer des documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et de documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. Cet ensemble de documents doit permettre en permanence de retracer l'historique de chaque lot de substance active ou de médicament fabriqué. La libération d'un lot de substance active ou d'un médicament générique ou princeps consiste en une revue complète du dossier de fabrication des lots et en un contrôle de chaque lot avant sa mise sur le marché. Aucune substance active ou médicament ne doit être libéré avant son évaluation complète et satisfaisante par l'unité qualité. Des contrôles de laboratoire appropriés doivent être réalisés

sur chaque lot de substance active ou de médicament pour déterminer leur conformité aux spécifications.

f) Le cas particulier des excipients

Les excipients sont les composants les plus utilisés en volume dans les médicaments, et malgré tout font l'objet de trop peu d'intérêt dans la chaîne de valeur de l'industrie. Ils contribuent pourtant à la qualité et la sécurité des patients, et leurs fonctions multiples, sont essentielles à l'efficacité des traitements. La problématique concernant les API rejoint celle des excipients. Contrairement aux principes actifs, il n'existe pas une industrie spécifique de l'excipient pharmaceutique. Il s'agit de transfert d'usage, par exemple de l'usage alimentaire ou de l'usage cosmétique à l'usage pharmaceutique.

Il n'existe pas non plus de données économiques sur les excipients à usage pharmaceutique. On parle de 3 Milliards. En termes de valeur, c'est sans aucune mesure avec le marché que représentent les MPUP. Pour les excipients, nous sommes donc en présence d'une grande diversité des firmes. Parfois les fournisseurs d'excipients ne savent même pas qu'ils fournissent l'industrie pharmaceutique. Le problème de la chaîne de distribution est identique à celui décrit pour les API. Il est même plus important, car il existe une multitude de fournisseurs et aussi de revendeurs. Connaître l'origine des produits est donc difficile. Pour les utilisateurs finaux, il n'y a pas du tout de transparence. C'est parfois un vrai défi d'arriver à déterminer la réelle origine du produit. A contrario, les fournisseurs ne savent pas toujours qui ils fournissent. L'environnement commercial des excipients est de plus en plus complexe. Les exigences réglementaires pour les excipients sont souvent non adaptées et non harmonisées. La réglementation applicable aux matières actives a un impact sur les excipients mais elle n'est pas pertinente dans la plupart des cas. La certification par une tierce partie est certainement le moyen de réduire les coûts et d'augmenter la fiabilité.

Il existe un éventail de BPF susceptibles d'être appliquées à la fabrication d'excipients. Afin de garantir un niveau de protection élevé de la santé publique, le fabricant du médicament devrait évaluer le caractère approprié des excipients utilisés sur la base des BPF des excipients appropriés. Mais, à l'heure actuelle, pour les excipients, il n'existe pas de BPF opposables, bien que citée dans la Directive 2011/62/EU ⁴³.

Même si depuis 2014, il leur est applicable un guide, pour déterminer quel type de BPF pourrait être applicable à tel excipient. Les normes pour les excipients se font au cas par cas, selon le rôle de l'excipient. Aujourd'hui, les inspecteurs de l'ANSM utilisent le guide IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council) PQG, pour les excipients mais il n'a aucune valeur réglementaire ⁴⁴.

g) Les sanctions :

Ce sont les titulaires d'AMM qui doivent maîtriser leurs fournisseurs. C'est leur responsabilité qui est engagée. Le fabricant pharmaceutique, libérateur des lots, reste le seul responsable de la qualité des substances utilisées dans son médicament. Il est tenu d'auditer et de qualifier ses fournisseurs. L'ANSM participe à l'application des lois et des règlements concernant les MPUP. Si un employé d'un laboratoire pharmaceutique utilise un fût d'API de mauvaise qualité, dans ce cas, il y a infraction au CSP et aux BPF européennes. La sanction pour le PR peut prendre différentes formes selon le type de juridiction : civile, pénale, administrative ou disciplinaire. Les procédures pénales, administratives, disciplinaires et civiles sont indépendantes, mais elles peuvent se cumuler les unes aux autres. Ces juridictions n'ont ni le même objet, ni les mêmes tribunaux, ni les mêmes modalités de sanctions.

Premièrement, l'action civile consiste à demander un dédommagement financier en réparation de son préjudice, tel que défini dans l'Article L. 5438-1 du CSP. C'est la voie la plus fréquemment empruntée, notamment parce qu'il existe des juridictions spécialisées qui ont l'habitude d'évaluer le montant du préjudice. Le plaignant peut demander dans ce cas une réparation financière. Pour l'achat ou l'importation de MPUP falsifiée, cela peut être passible de 375 000 euros d'amende et pouvant aller jusqu'à 750 000 euros d'amende pour des MPUP dangereuses pour l'Homme (Article L. 5438-4 du CSP). Pour les préjudices subis, il n'y a pas de quantum de peine.

Deuxièmement, l'intérêt de l'action pénale est double. Elle permet de déclencher une enquête de police, mais également d'obtenir la condamnation à une peine d'amende et/ou de prison (Code de la Consommation et pour les MPUP falsifiés : Articles L. 5438-4 à L. 5438-7 du CSP).

En cas de risque pour la santé publique, il est possible d'avoir recours à la juridiction administrative. Cette juridiction peut concerner un produit ou un établissement dans son ensemble. L'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire, conduisant à des retraits de lot, à la suspension de mise sur le marché, la suspension ou la fermeture d'un établissement pharmaceutique. En plus, le Directeur Général de l'ANSM peut prendre des injonctions et des sanctions financières à l'encontre des opérateurs en cas de manquement aux lois et règlements applicables aux activités et produits mentionnés à l'Article L. 5311-1 du CSP. Cela fait référence à l'Ordonnance du 19 décembre 2013, suivie du Décret d'application du 30 janvier 2014, entrés en vigueur le 1^{er} février 2014. Ces nouvelles mesures, qui ne s'excluent pas entre elles, s'ajoutent aux décisions de police sanitaire, déjà prévues par le CSP, sur les produits et sur les établissements soumis à autorisation.

L'injonction est définie dans l'Article L. 5312-4-3 du CSP. Lors d'une inspection, si les inspecteurs de l'ANSM, ont constaté le non-respect des lois et règlements par un opérateur : l'ANSM peut prononcer une injonction, à l'issue d'une procédure contradictoire, auprès de cet opérateur afin qu'il régularise la situation dans un délai déterminé. Une procédure contradictoire avec l'opérateur concerné par l'injonction est effectuée avant application de l'injonction, afin de déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre. Ces injonctions sont publiées sur le site de l'ANSM jusqu'à ce que la situation ait été régularisée sur l'ensemble des actions correctives. Les injonctions sont des mesures financières qui vont plus vite que les procédures des autres juridictions.

En plus de l'injonction, des décisions de suspension d'activités ou de produits sont prévues par les Articles L. 5312-1, L. 5312-1-1, L. 5312-1-2 et L. 5312-3 du CSP. En cas de risque pour la santé publique résultant de la mise sur le marché ou de l'utilisation d'un produit de santé ou de conditions de fabrication non conformes, l'ANSM peut prendre des mesures de police sanitaire : suspension de mise sur le marché, de fabrication, de distribution, de restriction d'utilisation, retrait de lots... Les décisions de police sanitaire constituent des actes juridiques forts : elles résultent d'un processus d'évaluation scientifique et réglementaire visant à garantir la proportionnalité de la mesure au risque sanitaire. Une procédure contradictoire avec l'opérateur concerné par la décision est effectuée, sauf en cas d'urgence pour la santé publique. Ces décisions sont publiées sur le site de l'ANSM et au JORF.

Pour finir, dans son champ d'intervention et en cas de manquement à des dispositions du CSP, l'ANSM peut prendre des sanctions financières vis-à-vis de l'opérateur concerné, comme prévu dans les Articles L. 5312-4-1, L. 5471-1, R. 5312-1 et R. 5471-1 du CSP. Les montants

des sanctions financières sont fixés, en fonction du CA et de la nature des manquements relevés ou constatés par l'ANSM (Ordonnance du 19 décembre 2013).

Une procédure contradictoire est établie avec l'opérateur. Elle a pour but de :

- Déterminer les actions correctives nécessaires et leur délai maximum de mise en œuvre pour régulariser la situation ;
- Disposer du CA constituant l'assiette de la sanction financière.

Si la situation n'a pas été régularisée dans le délai imparti par l'ANSM, des astreintes journalières peuvent s'ajouter. Les montants des sanctions financières et des astreintes sont versées au Trésor Public. Ces sanctions financières sont susceptibles d'être publiées sur le site de l'ANSM jusqu'à leur paiement au Trésor Public et régularisation de la situation.

Le métier de pharmacien est une profession réglementée, en France. La personne responsable dans l'industrie pharmaceutique est un PR, il peut donc y avoir en plus une sanction disciplinaire. La procédure disciplinaire est initiée par le dépôt d'une plainte (dénonçant un comportement fautif) déposée par le Directeur de l'ANSM, suivi d'une demande express en chambre de discipline. C'est l'Ordre National des Pharmaciens qui est chargé d'assurer le respect des devoirs professionnels énoncés dans le CSP, et des devoirs déontologiques figurant dans le code de déontologie des pharmaciens (Articles R. 4235-1 à R. 4235-77 du CSP). A ce titre, les chambres de discipline sont amenées à se réunir. Une sanction disciplinaire peut être prononcée en cas d'infraction à une disposition du code de déontologie des pharmaciens ou également en cas de faute professionnelle. Les chambres de discipline prononcent, soit une décision de relaxe, soit l'une des peines prévues à l'Article L. 4234-6 du CSP. Cela commence par un avertissement, suivi d'un blâme avec inscription au dossier, puis une interdiction temporaire ou définitive d'exercer la pharmacie.

Dans tous les cas, c'est le Pharmacien Responsable du laboratoire pharmaceutique qui est responsable des API utilisés dans les lots de médicaments qu'il a libérés. En cas de problème, c'est sa responsabilité qui est engagée. Le PR est responsable du produit fini et doit s'assurer au préalable du respect des BPF des MPUP utilisées dans la mise en œuvre de son médicament. Cela renforce et étend le système global de qualité.

L'objectif aujourd'hui serait que les Autorités chinoises s'occupent davantage des sites de production chinois. La réglementation européenne pour les substances chinoises qui arrivent sur le sol français, fait qu'elles doivent être conformes aux BPF. L'Europe incite les

inspecteurs chinois à rentrer dans le circuit de fabrication européen et sensibilisent les Autorités locales à être conformes aux BPF européens. Les bases de données chinoises sont aujourd'hui traduites en anglais, pour faciliter les échanges.

La non-conformité en Inde et en Chine est le plus souvent due à un défaut de qualité et une malveillance. Pour les API, on parle plutôt de falsification que de contrefaçon, qui est un cas particulier (réservée aux médicaments finis, et fait référence à la propriété intellectuelle). Cependant, il est très difficile de savoir la quantité de substances falsifiées.

Le 28 octobre 2011, à Moscou, le Conseil de l'Europe a souhaité réaliser une union plus étroite entre les EM et certains non EM en renforçant la coopération entre les différentes Autorités compétentes, les douanes, les forces de l'ordre, ainsi qu'en matière de sanction. Cela a abouti à la Convention internationale Medicrime. Comme défini dans l'Article 21 de cette Convention, il est souhaité une « coopération internationale en matière pénale, à des fins de prévention », ainsi que « des mesures soient prises pour protéger les droits et intérêts des victimes » (Article 19).

Elle constitue, pour la première fois, un instrument juridique contraignant dans le domaine du droit pénal en criminalisant la contrefaçon. Son champ d'application porte aussi « sur les produits médicaux, qu'ils soient ou non protégés par des droits de propriétés intellectuelles ou qu'ils soient ou non des produits génériques, y compris les accessoires destinés à être utilisés avec les DM, ainsi que les substances actives, les excipients, les éléments et les matériaux destinés à être utilisés dans la fabrication de produits médicaux » (Article 3 de la Convention). En réalité, cela concerne la fabrication et la distribution de produits médicaux mis sur le marché sans autorisation ou en violation des normes de sécurité. Le Conseil de l'Europe souhaitait une législation harmonisée au niveau international suite à la non-application de sanctions dissuasives proportionnelles aux dommages causés aux patients et de l'implication d'organisations criminelles opérant au niveau international. Le Conseil de l'Europe considère comme une responsabilité commune pour la communauté internationale d'éradiquer ce phénomène, et ainsi d'avoir accès à la Convention Medicrime, qui devrait être adoptée au cours de cette année. Destinée à protéger la santé publique, la Convention introduit des sanctions pénales et des mesures de protection des victimes. Elle est ouverte aux pays du monde entier. Elle offre également un cadre de coopération internationale et des mesures destinées à améliorer la coordination au niveau international ⁴⁵.

Le but est de prévenir et combattre les menaces qui pèsent sur la santé publique, au niveau international et d'introduire de nouvelles sanctions pénales, correspondant aux infractions, et qu'elles soient reconnues dans les pays l'ayant signée. Selon l'Article 11, « chaque partie prend les mesures législatives et autres nécessaires pour que les personnes morales puissent être tenues pour responsables des infractions établies conformément à la présente convention, lorsqu'elles sont commises pour leur compte par toute personne physique, agissant soit individuellement, soit en tant que membre d'un organe de la personne morale, qui exerce un pouvoir de direction en son sein ». Par ailleurs, il est fait état de « s'assurer qu'une personne morale puisse être tenue pour responsable lorsque l'absence de surveillance ou de contrôle de la part d'une personne physique ».

h) Les craintes qui subsistent

Le problème aujourd'hui ne concerne pas les produits finis ou semi-finis, mais l'importation possible de médicaments en Europe contenant des MPUP ne répondant pas à la Directive.

Un autre problème subsiste : la délégation de la responsabilité dans les pays tiers, aux Autorités compétentes locales. L'application de cette Directive européenne dans les pays en dehors de l'UE pose problème. La Directive n'est « stricto sensu » applicable qu'aux EM. Nous pouvons craindre d'emblée que la confirmation écrite et ce qui en découle, soient insuffisants. Certes, l'UE n'accepte que des MPUP présentant un niveau de qualité correspondant à cette Directive, mais les inspecteurs de l'UE n'ont aucun pouvoir de constat d'infraction avec suite judiciaire sur la base des constats effectués en Asie. La Directive 2011/62/CE est certes le meilleur remède trouvé à ce jour, mais elle a ses limites. Il existe un millier de sites chimiques en Chine et Inde et environ 3 à 6000 sites fabriquant des intermédiaires de synthèse. Vu le nombre, il est illusoire de croire qu'ils pourront être tous inspectés. Visiter chaque fournisseur au moins une fois tous les 3 ans est impossible. La question des MPUP importées en provenance de pays tiers extérieurs à l'UE constitue le maillon faible de cette Directive. Les professionnels de la fabrication des matières premières pharmaceutiques jugent ces mesures insuffisantes et souhaitent que soit mise en place une inspection obligatoire par des inspecteurs de l'UE, avant importation. De même, ils souhaitent que l'origine géographique des matières actives soit mentionnée sur le conditionnement du médicament. Pour David Simonnet : « la concurrence par les coûts se double d'une concurrence par les normes. Les normes sociales, environnementales, de qualité sont

nécessaires, mais elles accélèrent l'importation de produits venant de pays qui ne les respectent pas »³². Sur nos boîtes de médicaments, on ne sait même pas l'origine de l'API, ni le lieu de fabrication du produit fini. De son côté, Marc de Garidel, président du G5 (groupe qui regroupe les cinq laboratoires français les plus influents de la planète) a indiqué qu'il souhaitait une plus grande transparence sur les lieux de production et émis l'hypothèse d'indiquer l'origine de leur production sur le site internet du laboratoire.

De leur côté, les Autorités compétentes se cachent souvent derrière le fait que ce sont aux laboratoires pharmaceutiques d'aller auditer leurs fournisseurs, mesure obligatoire depuis 2013, donc légalement, ils en sont responsables.

Pour Philippe Lamoureux, Directeur général du LEEM, « mettre en place la nouvelle législation, qui suppose une généralisation et une multiplication des audits, est un vrai défi »³². L'industrie pharmaceutique reste un milieu très secret. Aujourd'hui, il n'existe aucun recueil ou échanges d'informations sur les résultats des audits entre les laboratoires. Il pourrait être créé un recueil anonyme des incidents qui serait visible par l'ensemble des opérateurs. Cela existe bien dans d'autres domaines comme l'aéronautique.

i) Le cas particulier des Etats-Unis

De son côté, les Autorités fédérales américaines ont adopté une solution pragmatique dans le cadre de la loi « Generic Drug User Fee Act, GDUFA ». Elle est entrée en application au 1^{er} octobre 2012. Cette loi impose aux firmes fabricantes de matières actives pharmaceutiques tombées dans le domaine public, de se déclarer pour importer sur le territoire américain, des matières actives fabriquées dans un pays tiers et le paiement d'une redevance annuelle. Le paiement d'une taxe pour le dépôt du dossier relatif à ces matières actives est également encadré par la loi. Le programme de taxes associées a pour objectif de donner à la FDA les moyens d'inspecter (bi-annuellement) les fabricants de médicaments et API génériques, d'améliorer les délais d'évaluation des dossiers d'enregistrement et d'identifier les sites impliqués dans la fabrication de médicaments et APIs génériques.

CONCLUSION :

La Directive européenne à la fois formalise des mesures existantes et introduit de nouvelles dispositions pour sécuriser la chaîne d'approvisionnement du médicament en « amont » (matières premières) et en « aval » (produits finis) : elle introduit de nouvelles responsabilités

pour le titulaire de l'autorisation de fabrication et la « personne qualifiée » (en France, le Pharmacien Responsable).

Pour conclure, ce nouveau cadre se traduit par l'augmentation des exigences attendues par chaque partie prenante de la chaîne de fabrication envers ses sous-traitants. Ce qui favorise ainsi le renforcement et l'extension du système global de qualité. Les Autorités nationales compétentes s'assurent du respect de ces exigences lors des contrôles et des inspections qu'elles réalisent sur site autant que besoin. « La circulation des informations et la coopération des Autorités compétentes internationales sont indispensables pour continuer à assurer la même qualité pharmaceutique, à l'heure où les MPUP sont essentiellement fabriquées hors de l'UE »⁴¹, explique Susanne Keitel, du Conseil de l'Europe. La réponse réglementaire doit protéger le patient (risque pour le suivi des traitements des patients). Certes, nous assistons actuellement à l'émergence de règles, mais la réglementation doit rester adaptée, car beaucoup de fournisseurs seraient amenés à arrêter certaines productions face à une inflation de règles qui ne feraient qu'augmenter les coûts, sans qu'il y ait, en face, un marché solvable (avec pour conséquences des pénuries potentielles et des arrêts de commercialisation).

Partie 2 :

Quelles problématiques la mondialisation entraîne-t-elle ?

A/ La problématique des prix de transfert : un effet déterminant sur la répartition du pouvoir d'imposer les bénéfices des groupes multinationaux

Le commerce international fait face aujourd'hui à de nouvelles problématiques. La mondialisation est l'une des raisons de cet intérêt soudain pour les prix de transfert. Leurs fixations déterminent la répartition des bénéfices à des fins fiscales entre autre, entre les différentes composantes d'un groupe de sociétés multinationales. Par exemple, si en France, un laboratoire pharmaceutique bénéficiaire, achète ses MPUP, à sa propre filiale en Chine, alors le prix payé par la société mère française à sa filiale, le prix de transfert, déterminera le bénéfice déclaré par la filiale chinoise et le montant de l'impôt local, qu'elle devra acquitter. Dans l'hypothèse où, la société mère paie sa filiale en dessous des prix normaux pratiqués sur le marché local, cette dernière est apparemment en difficulté financière, même si l'ensemble du groupe dégage une marge bénéficiaire correcte au moment de la vente des médicaments.

L'administration fiscale française peut ne rien trouver à redire dans la mesure où le bénéfice est déclaré en France. En revanche, son homologue chinois, sera déçu de ne pas avoir de bénéfices à imposer de son côté. Le problème se pose uniquement à l'intérieur des sociétés qui ont des filiales dans plusieurs pays, et qui font de l'import/export au sein d'un même groupe. Si la société française achetait ses MPUP à une société chinoise indépendante, elle paierait le prix du marché, et le fournisseur acquitterait normalement des impôts sur les bénéfices, qu'il réaliserait selon la procédure normale. C'est le fait que les différents membres du groupe soient soumis à une sorte de contrôle commun qui importe pour le fisc, dans la mesure où cela peut impliquer que les transferts ne soient pas totalement équitables. Les prix de transfert sont utiles pour plusieurs choses. Ils peuvent aider une entreprise multinationale à identifier les secteurs performants de l'entreprise, et ceux qui ne le sont pas. Mais, une entreprise multinationale appliquant des prix de transfert corrects pourrait voir les mêmes bénéfices soumis à une double imposition ⁴⁶.

Les administrations fiscales et les entreprises multinationales coopèrent. Or, si les prix de transfert ont retenu plus largement l'attention des gouvernements et des organisations non-

gouvernementales, c'est parce qu'ils risquent aussi d'être utilisés pour déplacer des bénéfices. Aucun pays, qu'il soit pauvre, émergent ou riche ne souhaite voir son assiette d'imposition se réduire du fait de l'utilisation de prix de transfert. C'est la raison pour laquelle l'OCDE a mis au point des principes.

a) Contexte dans le secteur de l'industrie pharmaceutique

Les entreprises du secteur de la santé connaissent aujourd'hui une mutation importante de leur environnement économique : concentration des acteurs, pression des pouvoirs publics, complexification du cadre réglementaire, remise en cause du modèle de R&D. La problématique à laquelle est confrontée l'industrie pharmaceutique est comment rentabiliser la commercialisation d'un nouveau médicament, lorsque sa phase de R&D est très longue, la durée de protection par brevet, par conséquent de plus en plus courte, les contraintes administratives lourdes et nombreuses, tout en étant confronté aux différentes politiques nationales de santé qui contrôlent et limitent de plus en plus le prix de vente des médicaments?

Le système de prix de transfert, est peut-être un des éléments de réponse ⁴⁷. Avant de pouvoir commercialiser un médicament, des années de R&D et des centaines de molécules vont être testées. La plupart du temps, cette recherche sera sans résultat. L'efficacité d'un médicament, pour une indication thérapeutique, n'est reconnue par les administrations qu'après plusieurs années de R&D et d'essais cliniques. Un médicament devant toujours être testé et validé, avant sa commercialisation. C'est un processus long et complexe, qui repose sur une prise de risques financiers.

Pour l'industriel, il y a un besoin majeur de retour sur investissement, pour assurer la pérennité de son entreprise. Pour réussir, un groupe pharmaceutique doit tous les ans, consacrer une partie de ses bénéfices à son pôle de R&D, pour espérer pouvoir, dans les huit à dix ans, sortir peut être un médicament, qui sera le successeur de celui d'aujourd'hui. Il doit en plus faire enregistrer auprès des Autorités du monde entier, ce nouveau médicament pour qu'il puisse soigner des patients de toute la planète. L'industrie pharmaceutique est un secteur innovant avec une forte incertitude (à noter que c'est l'effet inverse, pour les génériques). Les facteurs clés du secteur sont la rentabilité et la compétitivité. Dans l'industrie pharmaceutique, chaque activité correspond généralement à une division aval, avec en amont une division

chimie, chargée de fournir en matières premières, les autres divisions. A cause de la forte dépendance entre l'amont et l'aval, la division amont sert de production pour les unités aval. Elle est chargée de produire au meilleur coût. Sa performance est jugée par rapport à un coût standard. C'est une des raisons pour lesquelles la production d'API à faible valeur ajoutée se fait en Chine ou en Inde. En amont, nous avons donc l'usine de production de MPUP en Chine. En aval, les filiales sont des entités de commercialisation (reconditionnement des MPUP en médicaments), prêtes à fournir les médicaments aux patients. Les contraintes liées à la réglementation, la faiblesse des coûts de transport des MPUP, l'internationalisation de l'activité et la nécessité de maîtriser les canaux de distribution rendent nécessaire la répartition des filiales, par pays ou zones géographiques. Les filiales des groupes pharmaceutiques sont souvent organisées par activités et par zones géographiques.

La rémunération de l'industrie pharmaceutique repose essentiellement sur l'obtention d'un prix de vente des médicaments et leur prise en charge par l'Etat, dans différents pays du monde. Le médicament apportant une solution en santé, les Autorités jouent un rôle de régulateurs sur les marchés nationaux et doivent conjuguer impact économique (limiter le coût) et amélioration de la santé (soigner la population). Nous ne sommes pas dans les conditions classiques des marchés de l'offre et de la demande. Le médicament n'étant pas un produit comme les autres, c'est la santé humaine qui est en jeu. La fixation du prix de vente d'un médicament est un composant majeur dans la détermination du prix de transfert. Ce prix de transfert est un prix fictif et répond aux exigences de la politique financière, qui consiste à anticiper et à s'assurer un rapide retour sur investissement des sommes investies avant, et nécessaires à la poursuite de l'innovation. L'activité pharmaceutique est caractérisée par un haut facteur de risque. Il est nécessaire de travailler à l'échelle mondiale pour rentabiliser les coûts de R&D, très élevés.

Avec un fort pourcentage d'autofinancement des laboratoires, se pose la question du retour sur investissement, pour continuer à produire de l'innovation. Les profits d'aujourd'hui sont les investissements de demain. Le facteur temps a aussi un rôle important (arrivée sur le marché de produits de plus en plus sécurisés qui allonge la durée de la phase de R&D et en même temps, raccourcit la période sous brevet, associé à une augmentation des génériques, qui tirent les prix vers le bas, d'où l'intérêt des nouveaux contrats à la performance). Tout cela retarde le retour sur investissement, pour le laboratoire. Une fois le médicament reconnu par les Autorités, deux possibilités d'amortissement s'offrent aux firmes pharmaceutiques : celle par le biais des filiales ou la vente de licences à d'autres laboratoires. Le premier choix est le plus

utilisé. Les industriels préfèrent installer des unités de conditionnement dans les pays, où les produits vont être commercialisés, comme la France (c'est une des raisons pour lesquelles, notre pays est un grand exportateur de médicaments).

Le fait de vendre aux filiales permet d'optimiser les marges, sans intervention d'un tiers et d'anticiper la récupération du capital, sur la période de commercialisation. Dans l'industrie pharmaceutique, le temps est compté pour récupérer l'argent engagé, au départ. Les prix de transfert aux filiales permettent d'accélérer l'amortissement des sommes investies au départ, par la société mère. Après avoir calculé le coût du principe actif et une fois le prix du médicament connu dans chaque pays, des prix de transfert différents, selon les pays, sont déterminés. L'essentiel de la rentabilité du groupe se trouve au niveau des prix de transfert. Généralement, les firmes pharmaceutiques n'indiquent pas leur méthode de calcul pour fixer les prix de transfert (il inclut néanmoins les frais généraux, le coût destiné à la R&D, le coût de la production de l'API). Aujourd'hui, des postes stratégiques sont dédiés aux calculs de ces prix, dans l'industrie pharmaceutique. Ce qui montre son importance grandissante.

Dans le secteur de la pharmacie, les prix de transfert sont fixés dans une logique économique. Le coût d'achat des MPUP n'est pas négligeable. Les laboratoires pharmaceutiques étant internationalisés, un enjeu majeur est de minimiser leur charge fiscale. Selon les pays, ils peuvent augmenter ou diminuer leurs résultats. Dans certains cas, les prix de transfert ne sont pas neutres sur le résultat de ces centres de profit. Les laboratoires pharmaceutiques sont des entreprises à but lucratif, l'objectif est donc de faire le maximum de profit. Le centre de profit sert à suivre la rentabilité d'une activité ou une ligne de produits. La délégation de l'Autorité, l'allocation des coûts et la mesure de performance doivent être cohérents avec le système de prix de transfert mis en place. Une grande partie du commerce international, aujourd'hui est le fait d'entreprises multinationales (EMN*) et un pourcentage considérable de ce commerce consiste en des transferts de biens, incorporels et services, au sein des EMN. Ceci explique que la fiscalité internationale, et en particulier les prix de transfert, sont devenus une priorité pour les administrations fiscales, comme pour les EMN. Les prix de transfert naissent généralement de la conjonction de deux phénomènes. D'une part, un certain niveau d'intégration verticale et d'autre part parce que par souci de décentralisation, les firmes créent des centres de profit. L'intégration verticale pourrait se définir de cette façon. Une entreprise X (ex : siège d'un laboratoire en France) peut réaliser une intégration verticale en amont, c'est-à-dire prendre possession d'entreprises Y réalisant une activité précédant celle réalisée par l'entreprise X (ex :

producteur de MPUP en Chine), ou bien en aval, c'est-à-dire prendre possession d'entreprises réalisant une activité suivant celle réalisée par l'entreprise X. L'utilisation du système de marge intégrée dans le secteur pharmaceutique permet, grâce aux prix de transfert, d'accélérer l'amortissement des investissements de recherche et développement effectués en amont et d'optimiser les stratégies fiscales, vu le caractère international de l'activité.

Par exemple, une entreprise pharmaceutique prend possession d'une entreprise de fabrication de matières premières. Elle réalise une intégration verticale en amont. Si cette même entreprise rachète une entreprise de distribution de matières premières, elle réalise une intégration verticale en aval. Les sociétés intégrées verticalement sont unies par l'intermédiaire d'une hiérarchie et ont un propriétaire commun. En général, chaque membre de cette hiérarchie élabore un produit ou un service différent, ces produits et services se combinant pour satisfaire un besoin final commun (ici, fournir un médicament innovant). A cause des masses financières en jeu, l'une des stratégies des firmes pharmaceutiques consiste à minimiser les coûts. Pour les laboratoires, une part de marché élevée peut permettre des économies au niveau des achats des MPUP, qui permet de réduire encore les coûts. Le prix du médicament et la rapidité de son lancement sont des facteurs importants dans l'acquisition d'un marché. Lorsqu'une firme pharmaceutique a ce qu'elle considère être un grand médicament mondial, toute la stratégie va viser à l'obtention d'une part de marché vis à vis d'une concurrence qui existe déjà et qui a une place. Toute la stratégie de R&D et de marketing se fera avec un objectif de prix mondial et donc de prix de transfert qui dépendent des prix de vente accordés par les administrations. L'allocation des coûts et des revenus peut être considérée comme un second objectif de la décentralisation. Selon qu'on soit centre de coût ou centre de profit, on aide la direction générale à maîtriser les segments de l'entreprise. Toutefois, cette allocation doit être juste, impartiale et objective pour ne pas démotiver les acteurs.

b) Les prix de transfert, fixés en marge du marché, déterminent le montant du bénéfice imposable, des entités d'un groupe multinational

Le terme « prix de transfert » désigne le prix des transactions intragroupes à l'international. Chacun exerce une fonction dans la chaîne de valeur et ces prix sont conclus entre les filiales d'une même entreprise (= prix auxquels les biens et les services s'échangent au sein des entités d'un groupe international) ⁴⁸.

Pour le groupe, il peut s'agir de faire en sorte que chaque entité participant à sa chaîne de valeur, soit rémunérée pour sa contribution à la production du médicament. Le niveau de cette

rémunération, rapproché de celui des coûts, fait généralement l'objet d'un suivi en comptabilité analytique. D'un autre côté, pour l'administration fiscale, il est impératif de s'assurer que la détermination du prix n'a pas provoqué de transfert de bénéfice, sans rapport avec la réalité des opérations. « Si les prix de transfert sont importants aussi bien pour les contribuables que pour les administrations fiscales, c'est parce qu'ils déterminent, dans une large mesure, la répartition des revenus et des dépenses et, par conséquent, des bénéfices imposables entre les entreprises associées relevant d'Autorités fiscales différentes »⁴⁹.

Les prix de transfert limitent l'optimisation fiscale des grands groupes, et permettent des transferts de bénéfices entre ces entreprises et leurs filiales à l'étranger. D'après un rapport de l'Inspection générale des finances, trois principaux enseignements sont à tirer en France :

- « la France est moins bien armée que ses partenaires en matière de contrôle des prix de transfert ;
- dans aucun pays visité le contrôle des prix de transfert n'est considéré comme permettant une augmentation significative et rapide des recettes fiscales. Les objectifs stratégiques de ce contrôle sont plutôt l'équité vis-à-vis des entreprises moins internationalisées ;
- la discipline des prix de transfert est actuellement fragilisée dans ses fondements par les pratiques des pays émergents, qui méconnaissent les lignes directrices de l'OCDE »⁵⁰.

Ce rapport propose désormais que les entreprises doivent démontrer elles-mêmes que les prix de transfert ont été facturés au juste prix en interne, sous peine de sanctions (avant c'était au fisc de démontrer que les prix de transfert affichés n'étaient pas les bons). Dans la plupart des cas, les prix de transfert sont fixés librement, selon les principes de l'OCDE.

Si les prix sont artificiellement bas, cela permet aux entreprises de localiser leurs bénéfices dans des Etats à faible imposition. La technique la plus utilisée par les multinationales est de facturer la matière première à sa filiale locale à un prix anormalement élevé. Ce qui permet, de rapatrier les bénéfices tout en se soustrayant à une bonne partie des impôts relatifs à la vente de ces produits. « Nous nous retrouvons dans la situation où les résultats financiers de certaines filiales marocaines de multinationales ne correspondent pas aux chiffres d'affaires

réalisées dans notre pays ni aux importantes parts de marché détenues par ces entreprises sur le marché pharmaceutique national »⁵¹.

Afin d'éviter de tels problèmes, les principes actuels de l'OCDE, à l'intention des entreprises multinationales, sont fondés sur le principe de pleine concurrence. A savoir un prix de transfert doit être le même que si les deux sociétés en cause étaient deux entreprises indépendantes et ne faisant pas partie du même groupe, dans des conditions similaires. Les principes de **pleine concurrence** sont décrit à l'Article 9 du Modèle OCDE de convention fiscale et constitue la base des traités bilatéraux conclus entre les pays de l'OCDE eux-mêmes mais aussi avec de nombreux pays non-membres : « Lorsque les deux entreprises associées sont, dans leurs relations commerciales ou financières, liées par des conditions convenues ou imposées qui diffèrent de celles qui seraient convenues entre les entreprises indépendantes, les bénéfices qui, sans conditions, auraient été réalisés par l'une des entreprises, mais n'ont pu l'être en fait à cause des conditions, peuvent être inclus dans les bénéfices de cette entreprise et imposés en conséquence » (Article 9 du modèle OCDE de convention fiscale).

Il est toutefois très fréquent que les produits échangés au sein d'un groupe multinational n'aient pas d'équivalent sur le marché. Il est donc souvent impossible de trouver un bien comparable qui soit échangé entre entreprises indépendantes (Exemple : la filiale fabricant des MPUP dans un pays en développement est peut-être la seule entreprise de ce type). Pour pallier cette difficulté, l'OCDE a développé plusieurs méthodes permettant de fixer et contrôler un prix de transfert. La formule des prix de transfert la plus fréquemment recommandée consiste à répartir selon une formule prédéterminée la totalité des profits d'une entreprise multinationale entre ses différentes filiales, quel que soit le lieu où elles se trouvent. Mais il est difficile de parvenir à un accord sur la définition de cette formule, notamment lorsque les sociétés mères se trouvent dans les pays riches et leurs filiales dans les pays émergents. Des questions comme la méthode à utiliser pour répartir le capital intellectuel et la R&D entre les différentes juridictions en cause pourraient susciter des controverses.

Les prix de transfert affectent les bases annuelles soumises à l'impôt sur les sociétés. Ils peuvent être fixés définitivement au moment de la transaction ou faire l'objet d'ajustements de fin d'année. Les prix de transfert sont un problème de fiscalité internationale : une priorité pour les Autorités fiscales et une préoccupation majeure pour les multinationales. Ils sont

devenus un enjeu stratégique majeur pour les groupes internationaux. La manipulation des prix de transfert entre les multinationales et leurs filiales locales reste un sujet tabou.

Méthodologie de fixation des prix de transfert :

1. Identifier les entreprises liées : les prix de transfert sont déterminés en fonction de la place de l'entreprise au sein d'une chaîne de création de valeur, ce qui implique de définir quelles entités participent à cette chaîne. Dans la plupart des cas, les entreprises liées sont celles détenues directement ou indirectement par une même société mère.
2. Déterminer les flux intra-groupe (entités liées) : pour chaque transaction, il faut un contrat écrit à présenter à l'administration fiscale
3. L'analyse fonctionnelle : déterminer pour chaque entité participant à la transaction les fonctions, et les risques assumés. Elle vise à préparer le choix d'une méthode de détermination des prix de transfert, mais elle permet aussi d'évaluer la juste répartition des profits ou des pertes réalisées par le groupe à raison de la transaction.
4. Le choix de la méthode : partie la plus difficile

Ces prix de cession entre une maison-mère et sa filiale étrangère, n'étant pas des prix de marché et n'obéissant donc pas à la loi de l'offre et de la demande, permettent « à une entreprise de jouer sur la localisation de ses profits, et à l'occasion de tirer profit des différences de fiscalité d'une région ou d'un pays à un autre »⁵². En effet, le prix de transfert entre un centre de profit d'une multinationale située dans un pays imposant plus faiblement les bénéfices et un autre sera fixé arbitrairement de manière à maximiser le bénéfice réalisé où c'est moins imposable. Le montant total des impôts payés par la multinationale sera réduit.

Contenu d'une documentation prix de transfert (article L. 13 AA du LPF reprenant largement le code de conduite communautaire) :

1. Informations générales sur le groupe :
 - une description générale de l'activité déployée ;
 - une description générale des structures juridiques et opérationnelles du groupe ;
 - une description générale des fonctions exercées et des risques assumés par les entreprises associées ;
 - une liste des principaux actifs incorporels détenus par le groupe ;
 - une description générale de la politique de prix de transfert du groupe.
2. Informations spécifiques concernant l'entreprise vérifiée :
 - une description de l'activité déployée ;

- une description des opérations réalisées avec d'autres entreprises du groupe, incluant la nature et le montant des flux, y compris les redevances ;
- une liste des accords de répartition de coûts ainsi qu'une copie des accords préalables en matière de prix de transfert et des prescrits relatifs à la détermination des prix de transfert, affectant les résultats de l'entreprise vérifiée ;
- une présentation de la ou des méthodes de détermination des prix de transfert, comportant l'analyse des fonctions exercées, des actifs utilisés et des risques assumés ainsi qu'une explication concernant la sélection et l'application de la ou des méthodes retenues ;
- lorsque la méthode choisie le requiert, une analyse des éléments de comparaison considérés comme pertinents par l'entreprise.

Cela se fait dans une optique de partage des coûts et de répartition des bénéfices. Une surévaluation ou une sous-évaluation des prix de transfert peut affecter la répartition des bases imposables entre les juridictions dans lesquelles l'EMN opère. En transférant des profits d'une juridiction à l'autre, une distorsion des prix de transferts peut priver les Gouvernements de leur juste part des recettes fiscales afférentes aux transactions internationales. Elle peut également présenter un risque de double imposition si deux juridictions impliquées dans une transaction internationale réclament le droit d'imposer le même profit. D'où l'importance de déterminer qui paie l'impôt, sur quoi dans les transactions internationales intervenant entre les différentes branches d'un même groupe multinational. Les prix de transfert ne sont plus seulement une problématique de pays riches, des pays en voie de développement ou émergents se rendent compte de l'importance des prix de transfert à la fois pour protéger leurs bases fiscales et pour offrir aux investisseurs étrangers un environnement fiscal qui suive les standards internationaux et minimise les risques de double imposition.

En raison de la mondialisation et, par conséquent, de la fréquence des transactions internationales, l'importance du prix de transfert et de la valeur en douane ont considérablement augmenté. Lors de l'importation, les déclarations de douane doivent comporter l'indication de la valeur des marchandises auxquelles elles se rapportent (droits de douane, TVA, etc.). Pour les opérations commerciales, il faut déclarer la valeur de la marchandise importée aux douanes. L'obtention préalable de cette autorisation est obligatoire. A défaut, la déclaration d'un prix incomplet peut être considérée comme une fausse déclaration de valeur. L'autorisation est délivrée pour une durée maximale de trois ans. La valeur en douane est délivrée au regard des informations transmises et vaut sur les points

réglementaires. La valeur en douane de la marchandise est un des trois piliers de la déclaration en douane. Néanmoins, l'utilisation des prix de transfert peut poser un problème particulier pour les pays en développement, dans la mesure où les sociétés pourraient mettre ces systèmes à profit pour tourner les contrôles de change et rapatrier les bénéfices sous forme non imposable.

c) La valeur en douane (Organisation Mondiale du Commerce (OMC*))

C'est une taxe à l'importation, fixée au moment du dédouanement. Elle tient compte des prix de transfert, des redevances. Pour une transaction au niveau mondial, la valeur en douane lors d'une importation doit respecter les règles définies par l'accord de l'OMC, sur l'évaluation en douane. Elle correspond à un prix de cession intragroupe caractérisant une transaction marchande réelle, entre l'UE et un pays tiers. Le but est d'estimer la valeur de la marchandise, dans le commerce international. La valeur en douane, est définie dans l'Article 29, du Code de la Douane Communautaire (CDC*), « comme une valeur transactionnelle, c'est-à-dire, le prix effectivement payé ou à payer lors de la vente à l'exportation, le cas échéant, après ajustements (...). Sous réserve que les conditions d'acceptation de la valeur transactionnelle soient respectées (...) et notamment que l'acheteur et le vendeur ne soient pas liés, ou s'ils le sont, que la valeur transactionnelle soit acceptable ». La valeur en douane des marchandises est un élément clé de la déclaration auprès des douanes et un enjeu important pour la compétitivité économique.

La valeur en douane doit être déterminée au moment de la déclaration en douane, la valeur déclarée est alors définitive. Or, il est fréquent que des politiques de prix de transfert prévoient des ajustements de prix au cours et/ou en fin d'exercice (ces ajustements visent en général à assurer une rentabilité de pleine concurrence. Lorsque l'importateur ne dispose pas, au moment du dédouanement, de toutes les informations relatives à la valeur en douane des marchandises qu'il importe, il est nécessaire de déclarer une valeur en douane provisoire, et ce dans le cadre d'une déclaration incomplète conformément aux Articles 254 et suivants des DAC. Les Autorités douanières vérifient les marchandises importées, dont le prix peut être jugé inférieur à celui du marché.

Lors de la transaction commerciale, il faut fournir le contrat de vente, les factures, la convention des prix de transfert et les documents de transport. Les prix de transfert et le droit douanier induisent des obligations en matière de détermination, documentation et déclaration

des prix, des marges, de la valeur. Leur application relève du ressort de deux directions différentes du Ministère des Finances. Ils n'ont pas les mêmes champs « géographiques » d'application. Pourtant, les deux domaines induisent le prélèvement de droits ou d'un impôt à partir de la valorisation de transactions internationales. De plus, ils souffrent de la même « suspicion » d'anormalité de la valeur retenue chaque fois qu'il s'agit de transactions effectuées entre entreprises liées.

d) Exemple d'un cas concret

« Au Canada, l'affaire GlaxoSmithKline, toujours en instance, porte sur le fait que Glaxo Canada se fournit auprès d'une entité liée à un prix sans rapport avec celui du marché. Le produit en cause, la ranitidine, est un ingrédient entrant dans la composition d'un médicament prescrit contre les ulcères. Un contrat liant Glaxo Canada à sa maison-mère l'oblige à se fournir en ranitidine exclusivement auprès de la société suisse Adechda S.A., entité liée à Glaxo Group, à un prix cinq fois supérieur à ceux observés sur le marché :

- la Cour canadienne de l'impôt a jugé (Cour canadienne de l'impôt, GlaxoSmithKline c, Sa Majesté la Reine, 30 mai 2008) que l'application de la méthode du prix comparable sur le marché libre, justifiée au vu des circonstances, conduisant à conclure à la méconnaissance du principe de pleine concurrence et au bien-fondé de la rectification notifiée par l'Agence du Revenu du Canada (ARC*) ;
- le contribuable a saisi la Cour d'appel fédérale, qui a décidé (Cour d'appel fédérale du Canada, Glaxo Smith Kline c, Sa Majesté la Reine, 26 juillet 2010) que l'ARC aurait dû prendre en considération la situation du contribuable et opter pour une autre méthode de détermination des prix de transfert que la méthode du prix comparable sur le marché libre, renvoyant l'affaire au juge de première instance ;
- l'administration canadienne a elle-même fait appel de cette décision et saisi la Cour suprême du Canada, qui a confirmé (Cour suprême du Canada, Sa Majesté la Reine, Glaxo Smith Kline c, 18 octobre 2012), le 18 octobre 2012, la décision de la Cour fédérale d'appel, renvoyant ainsi l'affaire à la Cour canadienne de l'impôt ;
- le juge de première instance est donc saisi à nouveau et devra réexaminer l'affaire au fond en incluant dans son raisonnement les « circonstances » de la transaction, en

particulier la situation économique de Glaxo Canada par rapport aux autres parties à des transactions ayant un impact direct ou indirect sur son approvisionnement en ranitidine. En l'espèce, il ne lui est pas possible d'extraire une transaction du système complexe que constitue l'organisation du groupe multinational et de comparer cette transaction à d'autres conclues entre entités indépendantes (cette approche tranche avec la lettre de l'Article 57 du Code général des impôts, qui impose de raisonner à l'échelle d'une transaction par opposition à la comparaison plus macro-économique entre entités).

Cette affaire montre un des défis auxquels sont confrontés les administrations fiscales en matière de contrôle des prix de transfert »⁵⁰.

Les relations entre administrations fiscales des différents pays mêlent coopération pour contrôler les groupes multinationaux et compétition pour maximiser la matière fiscale localisée sur le territoire des uns et des autres.

Le principe actif est une composante d'une solution de santé. L'amortissement financier de la R&D d'un médicament (12 ans souvent), ne peut se faire qu'en passant par une commercialisation mondiale, du en plus à l'arrivée tardive des médicaments sur les marchés et la concurrence de plus en plus avancée des génériques. En France, nous reconditionnons le médicament, ce qui permet de localiser la production de valeur.

L'innovation ne bénéficie d'une protection commerciale effective que de dix ans en moyenne. Un produit nouveau ne rejoint que progressivement (2 à 3 ans) sa population cible thérapeutique alors qu'au terme du brevet ou de la protection des données, l'arrivée des génériques est devenue rapide, d'où l'arrivée des contrats à la performance.

Le développement de milliers de nouveaux médicaments au cours des cinquante dernières années a été financé par les entreprises du médicament et par leur capacité à accroître leurs dépenses de R&D ; l'innovation thérapeutique présente à la fois un coût élevé et un risque financier majeur. Le temps nécessaire à la recherche mobilise d'importants capitaux sur une longue période, pour un résultat incertain. Peu de médicaments génèrent des gains suffisants pour couvrir l'ensemble des coûts de recherche et de développement engagés. En outre, les entreprises ne peuvent compter que sur un nombre limité de médicaments pour financer la R&D future. Les dépenses de R&D représentent 9,5% du CA des entreprises du médicament

(leader en terme d'investissement en R&D). Sur les 25 premiers groupes en termes d'investissements R&D en 2012 (en millions d'euros), 7 sont des laboratoires pharmaceutiques (Source : The 2013 EU Industrial R&D Investment Scoreboard). L'industrie du médicament est un secteur économique où l'effort de recherche est le plus important. Un effort de recherche majeur, autofinancé par les entreprises.

L'impôt sur les sociétés représente en moyenne 33,33% des bénéfices. Il aurait été intéressant de connaître le montant de l'impôt global sur les sociétés des laboratoires pharmaceutiques, payé en France, en 2013 (Ministère des Finances), ainsi que le balance des paiements de l'industrie pharmaceutique (Banque de France). Malheureusement, je n'ai pas pu les récupérer.

Quels sont les bénéfices nets de l'exportation de médicaments, une fois soustraits l'achat de la matière première et les impôts ? De plus, il aurait été intéressant de comparer ce chiffre au chiffre officiel de l'exportation en 2013, soit 26 299 Milliards d'euros. Mais cela restera un mystère.

Nous verrons dans la prochaine partie, que l'importation des MPUP entraîne d'autres problématiques, qui sont aussi résolues entre les industriels et les Autorités, dans chaque pays.

B/ Conséquences en France : des sources de rupture de stock d'approvisionnement, de pénurie et falsification

« La mondialisation et la complexité croissante des circuits de fabrication sont un élément de fragilité important », souligne François Bruneaux, directeur adjoint de la surveillance à l'ANSM⁵³. « La réglementation sécurise la qualité du produit, mais pas l'approvisionnement »⁵³, soupire François Bruneaux.

Comme nous l'avons vu auparavant, la mondialisation, les concentrations industrielles, la recherche accrue des profits et une réglementation de plus en plus exigeante, induisent la réduction des sources d'approvisionnement en matières premières, conjuguée à leur délocalisation ainsi que l'émergence de matières premières orphelines abandonnées par l'industrie, car jugées non rentables. C'est le constat que tire l'Académie de Pharmacie : « Certaines pénuries laissent les patients sans alternative thérapeutique réelle. La

délocalisation des fournisseurs de principes actifs a entraîné de la part des pays importateurs, un renforcement des exigences réglementaires pour se protéger »²⁵.

Les conséquences pour les patients sont souvent importantes et contraignent à des alternatives thérapeutiques plus onéreuses ou entraînent des problèmes de toxicité.

Le problème c'est que cette dépendance stratégique rend alarmante les risques qu'elle entraîne. La sécurité de la fourniture de principes actifs n'est plus assurée, notamment elle ne prend pas en compte les risques géopolitiques, ni les risques naturels. Cinquante sites de chimie pharmaceutique sont à l'arrêt suite au Tsunami au Japon, la Chine concentre 40 à 50% de la production des principes actifs génériques du marché européen²⁵. Mais tout cela pose des problèmes de santé publique.

a) Les ruptures d'approvisionnement et de stock

Le Décret du 28 septembre 2012 a défini la rupture d'approvisionnement comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient. Selon l'Article L. 5124-6 du CSP, « lorsque le médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas d'alternatives disponibles sur le marché français, l'entreprise apporte à l'Agence sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires ».

Depuis plusieurs années, il y a une augmentation notable des ruptures d'approvisionnement de médicaments en ville et à l'hôpital, en France. « Il y a cinq ou six ans, les ruptures étaient exceptionnelles »⁵⁴, rappelle Gilles Aulagner, qui préside la commission du médicament des hôpitaux civils de Lyon. Les trois quarts des pharmaciens hospitaliers européens spécialisés dans le cancer affirment être fréquemment gênés dans leur pratique, selon un sondage présenté fin septembre 2013, lors du congrès européen de cancérologie. Les ruptures et risques de rupture en produits indispensables étaient de 44 en 2008, 173 en 2012 et 245 dossiers étaient ouverts fin août 2013⁵⁴, d'après l'ANSM. C'est cinq fois plus de pénuries qu'il y a 5 ans. Le nombre de cas est en forte croissance d'année en année. Actuellement, 80% de ces principes actifs sont fabriqués en Inde et en Chine, avec souvent un ou deux lieux de

production pour le monde entier. Au moindre incident, les usines ne sont plus fournies en matière première. C'est ce qui est par exemple arrivé à la protamine, utilisée à l'hôpital pour traiter certaines hémorragies et obtenue à partir d'œufs de saumon sauvage pêchés au large de l'île de Honshu. Après le séisme de mars 2011 et la catastrophe de Fukushima, il a fallu trouver une nouvelle source. La situation est inquiétante, mais nous ne sommes pas les seuls. L'Europe et le monde entier sont touchés. Les acteurs et les circuits des médicaments empruntent peut-être trop de chemins tortueux et parfois peu scrupuleux. La recherche de profit immédiat, la course à la rentabilité, et au profit sont les véritables causes, mais ne sont pas les seules. La rentabilité fait choisir les prix les plus bas, et négliger la qualité, quitte à subir des « non conformités », pour pratiquer au final des prix de vente élevés ⁵⁵. En période de crise économique et de restrictions budgétaires, il n'est pas forcément facile d'acheter des matières premières très contrôlées, ni de multiplier les inspecteurs.

« Sur le mois de septembre (2013), nous avons comptabilisé 539 médicaments manquants », révèle Isabelle Adenot, présidente de l'Ordre des Pharmaciens, après une expérience pilote menée dans 200 officines ⁵⁴. Pour la plupart, il est possible de remplacer par un autre ou un générique. Sur les 539 médicaments, plus de 200 étaient quand même indispensables (dont l'arrêt peut mettre en jeu le pronostic vital). Selon l'ANSM, les médicaments du système nerveux (18%), les anti-infectieux (17%) et les anticancéreux (11%) sont les classes les plus concernées ⁵⁴.

Lors d'un Conseil européen des Ministres de la santé de juin 2012, les représentants de la France et du Luxembourg ont tiré la sonnette d'alarme : « de vrais risques pour la santé publique des citoyens européens peuvent se poser à court terme, similaires à ceux rencontrés dans le cadre des héparines importées de Chine en 2008 » ⁵⁶, avaient été adressés, dans une note officielle destinée à la Commission.

L'Académie de Pharmacie avait alerté les pouvoirs publics : « il faut que les décideurs politiques prennent conscience des périls que fait peser la dépendance de l'Europe et de la France vis-à-vis de leurs approvisionnements en matières premières essentielles » ³², pointant les menaces géostratégiques, les pénuries potentielles, les pertes de compétence sur le territoire européen et bien sur les problèmes de fraudes et de qualité. Sébastien Aguetant, Directeur du groupe Delpharm indiquait que : « quand nous détectons des problèmes, il faut comprendre ce qui se passe, parfois aller sur place, puis obtenir de nouvelles matières. Cela peut être long ». Quand aucun médicament ne peut se substituer et qu' « aucune alternative

thérapeutique » existe, l'ANSM peut aller se procurer le médicament sur des marchés voisins, ou accepter des molécules qui ne rentrent pas dans les normes, le temps de résoudre le problème ³². Aujourd'hui, les industriels concentrent leur production en un seul lieu pour améliorer la productivité.

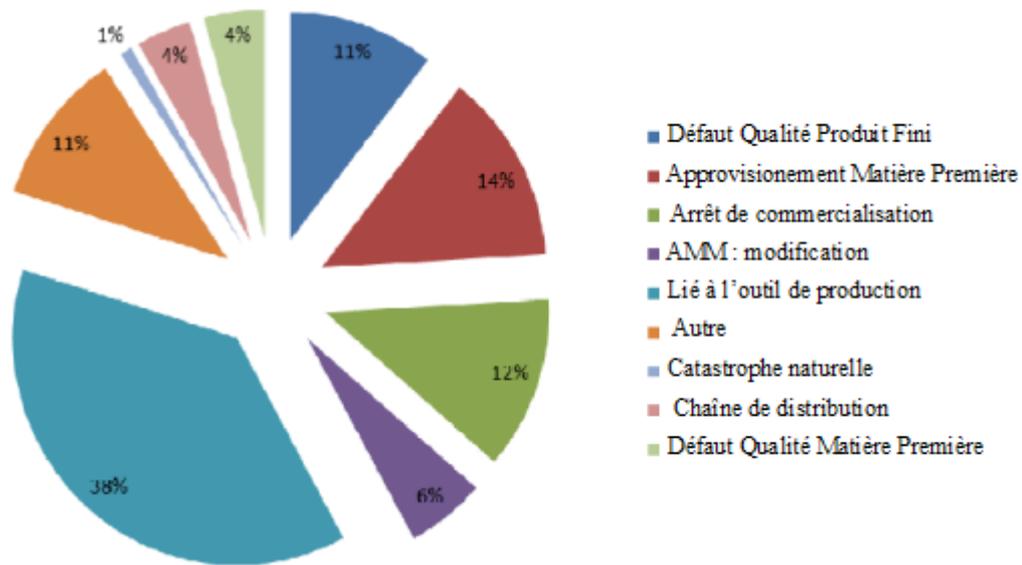


Figure 13 : Les causes de rupture de médicaments en France, au titre de l'Article L. 5124-6 du CSP, en 2012

Source : ANSM ²⁹

La deuxième cause en France de rupture de stock est pour 14%, la difficulté d'approvisionnement en matières premières. Mais l'ensemble des classes pharmaceutiques sont touchées par les ruptures de stock. Une non-conformité constatée à la réception peut entraîner une rupture d'approvisionnement.

L'exportation parallèle peut aussi être une source de rupture d'approvisionnement. Cela consiste en la vente de médicaments ayant une AMM en France, à d'autres pays de l'UE, chez lesquels cela donnera une importation parallèle (pour une explication plus complète, cf : la section 3 chapitre 2).

« Nous faisons de la substitution depuis cinquante ans, mais les ruptures de stock ne font qu'empirer, c'est exponentiel. Dans mon hôpital, de 150 à 200 médicaments sont régulièrement manquants, précise le Professeur Astier, membre de l'Académie de Pharmacie. L'industrie pharmaceutique est de plus en plus dans une recherche effrénée du

profit, ce qui la conduit à arrêter des médicaments qui ne sont plus rentables. Or, les médicaments ne sont pas des produits comme les autres »⁵³.

« Depuis 2006, les professionnels de la santé constatent une hausse importante du nombre de ruptures d'approvisionnement, ce qui conduit à des situations hautement problématiques, d'autant plus quand le produit de remplacement est également en rupture ou le devient rapidement », constatait déjà fin 2012, le Conseil de l'Ordre des Pharmaciens⁵³.

En plus, le fait de ne pas avoir un médicament essentiel risque d'impacter les coûts de l'Assurance Maladie, qui doit trouver de toute urgence une solution de secours.

Les ruptures de stock ne se limitant pas à la France, il pourrait être intéressant de partager les informations avec les autres EM, afin de trouver des solutions ensemble et d'aboutir à une utilisation raisonnée des alternatives thérapeutiques et non une compétition.

b) La falsification

Le deuxième problème est relatif à la qualité des médicaments. Dans les pays de l'UE, entre 1 et 3% des médicaments présents dans les circuits légaux de distribution sont falsifiés²⁹ : soit on y trouve un autre API que celui que l'on attend, soit il ne s'y en trouve aucun, soit il n'est pas présent à la bonne dose.

Selon l'Article L. 5138-6 du CSP, « on entend par matière première à usage pharmaceutique falsifiée toute substance active ou tout excipient, dont l'usage pharmaceutique est établi, et comportant une présentation mensongère de son identité, y compris de son emballage et de son étiquetage, de son nom ou de sa composition, de son origine, y compris de son fabricant, de son pays de fabrication, ou de son historique, y compris des autorisations, des déclarations et des documents relatifs aux circuits de distribution utilisés ».

De nouvelles sanctions sont apparues suite à l'application de cette nouvelle Directive. Cela peut être puni de trois ans d'emprisonnement et de 75 000 € d'amende s'il est retrouvé sans motif légitime des détenteurs de matières premières à usage pharmaceutique falsifiées (Article L. 5428-5 du CSP). En revanche, selon l'Article L. 5438-4 du CSP, la fabrication, le courtage, la distribution, la publicité, l'offre de vente, la vente, l'importation, l'exportation, l'achat de matières premières à usage pharmaceutique falsifiées sont punis de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 € d'amende.

Il est obligatoire de déclarer sans délai à l'ANSM toute falsification ou suspicion de falsification par les entreprises de fabrication, d'exploitation ou de distribution (Articles R. 5124-48-2 et R. 5124-36 du CSP). L'ANSM a mis en place un dispositif de veille et d'alerte visant à réceptionner et traiter les signalements de médicaments susceptibles d'être falsifiés. Prochainement, une adresse électronique sera dédiée à la réception de ces signalements.

c) Une demande croissante dans les pays émergents

Le marché mondial progresse de 5% par an, la production peine à suivre provoquant des tensions d'approvisionnement, un peu partout dans le monde. L'optimisation des sites de production est aussi un facteur de risques ou une mauvaise anticipation.

« Pour rentabiliser leurs sites, les industriels doivent faire tourner leurs usines à 70% ou 80% de leur capacité, ce qui leur laisse peu de marge pour s'adapter en cas d'augmentation brutale de la demande »⁵³, expliquait François Bruneaux, de l'ANSM, au Monde en novembre 2013. Un phénomène lié à la hausse de la demande, notamment dans les pays émergents. Selon Jean Pierre Paccioni, Président de la section industrielle de l'Ordre des Pharmaciens, cette situation est transitoire : « les laboratoires font des investissements énormes pour répondre à l'explosion de cette demande mais cela prend du temps. Nous sommes dans une phase d'ajustement ». Les industriels anticiper la demande croissante des pays émergents. Les pénuries épisodiques de médicaments peuvent aussi s'expliquer par le fait que les industriels, acheminent parfois, en priorité, leurs médicaments vers les pays commercialement les plus rentables. Tous appellent à plus de transparence de la part des industriels, sur les risques de rupture, pour éviter les problèmes de santé publique.

CONCLUSION :

L'EMA, la DEQM, la FDA, l'ANSM et l'IGAS, ont montré les risques associés à la mondialisation de l'industrie du médicament et pourraient faire une cartographie des risques associés à la chaîne de fabrication du médicament. Il pourrait être envisagé d'enregistrer des sites alternatifs, le plus souvent possible pour les MPUP. François Bruneaux, Directeur adjoint de la surveillance à l'ANSM soulignait « la mondialisation et la complexité croissante des circuits de fabrication sont un élément de fragilité importante »⁵³. Pour des raisons économiques, l'API est fabriqué fréquemment en Inde ou Chine. Le médicament brut est ensuite expédié en Europe ou aux Etats Unis, où les laboratoires finalisent la formulation. L'optimisation des sites de production conduit à rupture d'approvisionnement.

La fabrication de comprimés à différents dosages, le conditionnement, la customisation, en fonction des normes de chaque pays sont réalisés dans les pays dit développés. Un médicament parcourt des milliers de kilomètres avant d'arriver au patient. Cela conduit donc à une perte de savoir-faire et absence de substitution, dangereuse, dans certains cas.

Entre octobre 2012 et octobre 2013, l'ANSM a accordé plus de 200 autorisations d'importations dérogatoires. « La réglementation sécurise la qualité du produit, mais pas l'approvisionnement »¹⁵³, soupire François Bruneaux.

Aujourd'hui à court terme, peu de solutions existent : rapatrier certaines matières premières stratégiques en France ou même en Europe, soutenue par l'Académie de Pharmacie est peu réaliste compte tenu de l'ampleur des délocalisations. « Il faudrait mettre en place une politique d'incitation industrielle pour relocaliser la production de médicaments essentiels au niveau européen. Il n'est pas normal d'être tributaire de pays tiers, pour assurer l'approvisionnement mondial en héparine. La réponse européenne doit être de redévelopper un tissu industriel qui permette une autosuffisance en matières actives essentielles. Il ne faut pas partir battus. Au contraire, il faut s'indigner et clamer que cette situation n'est pas normale »²⁹, selon Alain Astier. L'une des pistes du Ministère de la Santé serait la mise en place de freins à l'exportation inappropriée de médicaments indispensables (exportations parallèles).

Depuis, si on peut constater une réelle prise de conscience de cette situation, comme l'illustre le rapport de l'IGAS n° RM2012-115P dans son annexe 2 consacrée aux « matières premières à usage pharmaceutique », il n'est pas excessif de dire que dans un contexte de crise économique, des pays continuent de mener une « guerre économique ». Enjeu de santé publique, la maîtrise de la fabrication des matières premières à usage pharmaceutique est donc, dans ce contexte, devenue un enjeu stratégique pour l'Europe. Les ruptures d'approvisionnement sont l'aspect le plus visible de cette situation et le plus urgent à résoudre. C'est d'ailleurs le sens de la politique menée par la FDA, qui a mis en évidence le lien entre les ruptures de stock et les difficultés d'approvisionnement en matières premières.

C/ Quel avenir ? Vers une relocalisation possible?

« Nous l'avons librement acceptée, (...) en favorisant les importations de produits qui ne sont pas soumis à des normes aussi rigoureuses que celles que nous nous imposons (...) Pourquoi

accepterions-nous (...) d'abandonner toute indépendance dans la fabrication de produits stratégiques en dévalorisant notre système normatif ? »⁵⁷, selon David Simonnet, Président du groupe Axyntis.

Exiger une stricte réciprocité, c'est ce propose le rapport Gallois, dans sa 5^{ème} partie : « « pour une politique industrielle européenne », qui met justement l'accent sur une ouverture équitable et le respect des grandes conventions internationales. Cette logique de réciprocité, à ne pas confondre avec un protectionnisme anachronique et mortifère, est un enjeu clé »²⁹.

D'un autre côté, l'IGAS, dans un rapport consacré aux médicaments génériques, à l'automne 2012, estimait nécessaire d'envisager une réflexion sur les « possibilités de relocalisation d'une partie de la production »²⁸. Cela pourrait être possible car l'Europe impose des règles européennes qui coûtent de plus en plus chères. De son côté, la Chine se développe et les conditions de travail des travailleurs s'améliorent. Elles sont bien meilleures qu'il y a quelques années. Peut-être qu'un jour le prix de revient de la matière première sera trop cher et dans ce cas-là, l'Europe recommencera à produire des MPUP.

Si nous voulons préserver la souveraineté de la France sur des produits industriels aussi stratégiques que les médicaments ne faudrait-il pas créer une liste de médicaments essentiels dont la production serait localisée en France ? C'est l'idée évoquée par l'Académie de Pharmacie en collaboration avec le Ministère de l'Industrie. A moins peut-être, de mettre des freins à l'exportation inappropriée de médicaments indispensables.

Définir les principes actifs indispensables que la France doit avoir à sa disposition pour les fabriquer sur son propre territoire et faire face à toute rupture d'approvisionnement en accord avec les recommandations de l'Académie de Pharmacie. Il s'agit d'une recommandation de politique industrielle nationale. Mais aujourd'hui, l'idée de rapatrier certaines MPUP stratégiques en France paraît peu réaliste au vue de l'ampleur des délocalisations. En France, le SIGOS Biochimie, syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie, membre de l'Union des Industries Chimiques (UIC*), compte aujourd'hui près de 60 adhérents. La production d'intermédiaires et de principes actifs, la chimie fine pharmaceutique est une industrie compétitive, en France, qui représente entre 10 000 et 12 000 emplois directs, avec un chiffre d'affaires global estimé entre 1,5 et 2 Milliards d'euros par an (Données : site SICOS). Il est évident qu'un produit ayant un trajet court entre la fabrication des composants et leur assemblage chimique reviendrait moins cher.

Pour faire face à la demande croissante en termes de production de nouvelles thérapies anticancéreuses, un site de production de principes actifs, Novasep, a décidé d'agrandir son site de production au Mans. « Les médicaments en développement sont de plus en plus spécifiques et personnalisés, tandis que l'environnement économique commande des solutions toujours plus sûres et moins chères »⁵⁸, évoquait Patrick Glaser, Président de Novasep Synthesis. Dans ses laboratoires, il est aussi produit des toxines pour la préparation de médicaments hautement actifs, comme les anticorps monoclonaux conjugués. Le site produit aussi le principe actif du Paclitaxel.

Pour l'avenir, plusieurs mesures pourraient être envisageables :

- Rendre les inspections par une Autorité compétente obligatoire, préalablement à l'importation, en donnant des moyens supplémentaires aux Agences ;
- Améliorer la transparence en informant les patients de l'origine géographique des MPUP (on le fait bien sur les vêtements) ou en valorisant un label européen.

C'est la mesure n° 35 (CSIS CSF du 5 juillet 2013) : « transparence sur le lieu de production via un marquage européen. Valoriser la production industrielle européenne des médicaments vis-à-vis du public et des prescripteurs »⁵⁹ :

- Engager une politique volontariste de relocalisation de la fabrication des MPUP stratégiques en termes de santé publique ;
- Evaluer le coût réel des contraintes liées à l'éloignement géographique ;
- Proposer des sites alternatifs intra-groupes, engagements sur des prix de vente fixes sur 2-3 ans (pour éviter l'inflation de 10 à 15% par an, en Chine).

Pour information, sur la provenance d'un médicament (qui serait inscrit sur son conditionnement), une proposition a été faite en 2011 au Parlement du Parquet Pharmaceutique. La demande n'a pas été retenue car jugée non pertinente, comme le précise Isabelle Clamou, membre de la Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques (EFPIA*). Un même médicament peut contenir une molécule qui peut demander des étapes de synthèse de matières actives dans plusieurs pays différents, donc l'information serait très difficile à clarifier.

Aujourd'hui, l'importation des matières premières nécessaires à la fabrication des médicaments dans les pays industrialisés, est un problème majeur de santé publique. Face à la

mondialisation des échanges, il est devenu crucial de mettre en place des réseaux efficaces entre régulateurs mais aussi entre régulateurs et industries, afin de sécuriser les circuits de fabrication et de distribution des médicaments.

Pour les contrôles, l'EMA et la DEQM, font appel aux inspecteurs des EM. La France est un des six pays dans l'inspection des MPUP. Elle dispose de 8 inspecteurs. En 2012, la France a visité 105 sites, dont 28 hors d'Europe. Susanne Keitel, Directrice de la DEQM, disait « pour optimiser les moyens, un gros travail a été engagé entre les Autorités européennes, américaines et australiennes afin de coordonner les inspections et d'en partager les résultats »³².

Aujourd'hui, la visite obligatoire des sous-traitants des laboratoires depuis 2013, transpose la responsabilité de la sécurité des produits sur les laboratoires. Cela fait suite à un constat simple. Thierry Bourquin, Vice-Président de Sanofi Aventis, a admis en 2011 devant l'Académie de Pharmacie : « nous réalisons 1500 audits par an. Malgré cela, certains fournisseurs ne sont jamais audités, ni même inspectés »²⁵. Il faut visiter chaque fournisseur au moins une fois tous les trois ans.

Il ne faut pas perdre à l'esprit qu'importer les matières premières de Chine coûte de plus en plus cher, et la priorité des chinois et des indiens est de faire du business, grâce à cela.

Mais malgré cela, en France, 8 576 personnes travaillent dans l'industrie pharmaceutique des principes actifs à usage pharmaceutique (source : LEEM).

Conclusion de cette partie

Aujourd'hui, la maîtrise de la fabrication des MPUP est un enjeu majeur. Ces phénomènes semblent liés à la nécessité pour chaque opérateur de la chaîne, dans une économie internationale contrainte et en crise, d'optimiser les coûts pour préserver « son économie » et donc sa viabilité. Il serait intéressant qu'une meilleure information des professionnels de santé et des patients sur les risques associés à la fabrication de médicaments et à la maîtrise du maillon clé, qu'est la production des API, soit réalisée. Une information transparente sur les conditionnements de médicaments serait une avancée.

Une plus grande transparence est recherchée sur la fabrication des MPUP. Une plus grande responsabilisation des différents acteurs de la chaîne de distribution serait intéressante, associée à une meilleure maîtrise de la qualité de la fabrication et une meilleure maîtrise de la traçabilité de la chaîne de distribution. Il ne faut pas ignorer que la qualité a un coût.

Le 20 mars 2013, l'Académie Nationale de Pharmacie préconisait de fixer une liste des API indispensables, tombés dans le domaine public dont la pénurie peut entraîner des problèmes de santé publique ²⁹. En fonction de ces listes, faire un inventaire des risques et des opportunités, avec les industriels de la chimie fine et les entreprises pharmaceutiques concernées, afin de définir une politique de relocalisation à long terme, tout spécialement pour ces API pour lesquels un seul et unique fabricant mondial, a été identifié.

Dans une enquête menée par le MHRA, Agence du médicament au Royaume-Uni, (pour le compte du groupe des chefs d'Agence européens), il était préconisé d'institutionnaliser la mise en place d'un répertoire européen partagé par les Autorités compétentes européennes, recensant tous les sites de fabrication des API à usage pharmaceutique, ainsi que les sites de contrôle, comportant l'historique des événements (ruptures d'approvisionnement et description des causes, type d'inspection menée et Autorités d'inspection, certificats obtenus). Rendre obligatoire la mise à jour des déclarations des sites par les titulaires d'AMM, ou en France par les exploitants pharmaceutiques, pourrait aussi être une avancée. Pour les API tombés dans le domaine public, rendre une partie de ce répertoire accessible aux titulaires d'AMM européens, pour leur permettre de vérifier la crédibilité de la source d'approvisionnement.

Si des Autorités européennes, établissaient des états périodiques des risques de pénurie et des besoins de relocalisation, en identifiant les mesures économiques, cela pourrait viabiliser les relocalisations, pour disposer de sources rapprochées.

Et si l'Europe mettait en place au niveau européen, une réglementation, comparable à celle instituée par la Loi fédérale américaine « Generic Drug User Fee Act », pour permettre aux Autorités de contrôle, de dégager les moyens suffisants pour que les corps d'inspection puissent aller contrôler les sites fabricants des matières actives, déclarés comme importateur, en Europe. Nous le faisons bien pour les sites installés en Europe.

Au-delà de l'enjeu économique, l'Europe doit rester capable de produire des API nécessaires à un accès maîtrisé aux médicaments, notamment en cas de crise sanitaire. Il faut déployer une analyse de risque et des outils de gestion de crise, au niveau européen. Le retour de la production de certaines molécules doit également être évoqué pour les API à risque en terme d'approvisionnement (taux de dépendance) et nécessaires pour des médicaments stratégiques (prioritaires, sensibles...) du point de vue des patients.

Pour les médicaments sans équivalent thérapeutique, il serait utile de disposer d'un stock de sécurité à prix administrés. Soit, nous pourrions limiter l'exportation parallèle de ce médicament, correspondant au stock nécessaire aux besoins nationaux, le temps nécessaire. Il faudrait alors considérer ce stock comme préempté, par les Autorités en charge de la santé publique et les payeurs, au bénéfice, des patients. Soit, nous pourrions établir une liste des médicaments qu'il est vital de relocaliser, afin de garantir l'indépendance de notre politique de santé, tout en favorisant le maintien des capacités de production existantes en France et en Europe. Mais n'oublions pas que c'est un problème majeur de santé publique ? Et que ces API importés servent autant à alimenter le marché national, que le marché extérieur, par la voie de l'exportation !

Section III :

Le commerce international de médicaments par la voie de l'exportation

Partie 1 : Aspects réglementaires de l'exportation des médicaments en 2014

Il convient de clarifier les dispositions applicables à l'exportation de médicaments en dehors de l'Union, ainsi que celles applicables à l'introduction de médicaments dans l'Union dans le seul but de leur exportation. En vertu de la Directive 2001/83/CE, une personne qui exporte des médicaments est un grossiste. Les dispositions applicables aux grossistes ainsi que les bonnes pratiques de distribution devraient s'appliquer à l'ensemble de ces activités, chaque fois qu'elles sont exécutées sur le territoire de l'Union, y compris dans les zones franches et les entrepôts francs (Directive 2011/62/UE Art 15).

Le commerce international permet des échanges de biens et de services au-delà-des frontières, lesquelles aujourd'hui ne constituent pas ou plus un obstacle. Néanmoins, des règles qu'elles soient communautaires ou internationales existent.

En France, l'activité des entreprises du médicament s'exerce dans un cadre très strict fixé par le Code de la Santé Publique. Au sens de ce code, la fabrication, l'importation, l'exportation, l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques dont l'ouverture est subordonnée à une autorisation délivrée par l'ANSM. Un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu une AMM, des Autorités sanitaires françaises, l'ANSM, pour une procédure nationale, ou des Autorités sanitaires européennes (EMA), pour les autres.

Cette autorisation est délivrée à la suite d'un processus strict d'études contrôlées destinées à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les entreprises installent des filiales à l'étranger dans le double but d'accéder à des marchés internationaux et de réduire leurs coûts de production. L'ouverture des marchés mondiaux mesurée par les exportations et les importations de biens à doubler au cours de ces vingt dernières années. Un facteur décisif a été l'augmentation des échanges de biens intermédiaires ayant découlé de la progression de l'internationalisation des processus de production. Nous allons donc voir quels sont les différents documents réglementaires pour enregistrer un médicament (pour les AMM France ou les enregistrements en procédure de reconnaissance mutuelle (MRP*)) dans un pays tiers à l'UE, et ainsi pouvoir exporter.

La mesure 39 des mesures stratégiques pour une industrie responsable, innovante et compétitive concernait la simplification administrative des procédures d'importation et d'exportation des médicaments. Elles proposaient 3 volets :

- « L'introduction de procédures dématérialisées pour faciliter les échanges avec l'ANSM et les importateurs ou exportateurs ;
- L'allègement de certaines formalités pour les médicaments en transit sur le territoire douanier français dans le cadre des échanges intracommunautaires ou pour les médicaments provenant de l'Union Européenne stockés sous le régime fiscal de l'entrepôt national d'exportation à des fins exclusives d'exportation vers des pays tiers ;
- La simplification de certaines modalités d'exportation »⁵⁹.

Cela a conduit à la présentation de l'avis aux demandeurs.

Chapitre 1 :

Dossiers visés par l'ANSM dans le cadre de l'exportation de médicaments à usage humain

Afin de faciliter l'exportation de médicaments à usage humain enregistrés en procédure nationale ou en procédure de reconnaissance mutuelle, l'ANSM vise différents documents destinés aux Autorités sanitaires des pays tiers à l'Union Européenne. Les opérations entre la métropole et les Départements et Région d'Outre-Mer (DROM*) (Guadeloupe, Martinique, Réunion, Guyane) et les Collectivités d'Outre-Mer (COM*), avec Saint-Pierre-et-Miquelon, Mayotte, Saint Martin et Saint Barthélemy ne relèvent pas de la réglementation relative à l'exportation. Pour les médicaments relevant de la réglementation des stupéfiants et des psychotropes, le CSP prévoit des dispositions spécifiques en vue de l'exportation, que nous détaillerons rapidement ici. Pour information, l'EMA prend en charge les médicaments qui ont des procédures d'enregistrement (décentralisée et centralisée) autres que celles que l'ANSM traite.

De nombreux échanges entre l'ANSM et les firmes pharmaceutiques ont mis en évidence la nécessité d'établir des recommandations afin d'apporter une aide à la constitution des dossiers visés par l'ANSM dans le cadre de l'exportation de médicaments à usage humain. Cette partie tient compte de la nouvelle réglementation, établie en septembre 2013 (Certificat Médicament (CM*)) et 2014 (Déclaration d'exportation (DE*)), et présentée aux industriels, à l'ANSM.

Cette partie réglementaire concernant l'exportation a pour objectifs de :

- Rappeler les obligations en matière d'exportation de médicaments à usage humain ;
- Présenter les différents dossiers qui sont visés par l'ANSM.

A/ En application du Code de la Santé Publique : Déclaration d'Exportation (DE*) pour les médicaments sans AMM (Annexe 1)

1. La Déclaration d'Exportation ⁶⁰

L'exportation de médicaments vers des pays tiers à l'Union Européenne, qui ne bénéficient pas en France d'une AMM mentionnée à l'Article L. 5121-8 du code précité, est soumise à un régime de déclaration préalable.

La DE ne concerne que les médicaments qui ne bénéficient pas en France d'une AMM. Elle concerne des médicaments qui ont au moins une étape de fabrication ou le stockage en France. Le médicament n'est pas forcément libéré en France. L'objectif de la DE est d'assurer une transparence vis-à-vis des Autorités sanitaires importatrices, concernant la qualité et la sécurité relative du médicament et d'assurer que la fabrication est effectuée selon les BPF.

Exemples de motifs de la délivrance de DE pour des médicaments n'ayant pas d'AMM en France :

- le titulaire a une AMM en France mais pas pour le conditionnement qu'il veut exporter ;
- l'excipient contenu dans la spécialité est interdit dans le pays où le titulaire veut l'exporter ; il doit donc l'ôter de sa spécialité ou le remplacer par un autre ;
- le titulaire a une AMM dans d'autres pays de l'UE mais fabrique en France ;
- de nombreuses spécialités ont l'AMM en France pour cette composition, le médicament est connu des Autorités françaises, mais c'est un autre laboratoire qui exporte ;
- abrogation d'AMM en France et souhait d'exportation ce médicament (hors raison sanitaire) ;
- principe actif avec un dosage différent de l'AMM en France ou association de principes actifs non connus en France.

Un exemple de cas qui est fréquemment rencontré, ce sont des antipaludéens destinés à des zones endémiques. En France, nous n'avons pas souvent des cas de paludisme, donc il n'y a aucune raison pour que nous ayons davantage de molécules sur le marché. En revanche, dans des zones endémiques, cela peut être très utile.

L'exportation de médicaments sans AMM vers des pays tiers à l'Union Européenne est soumise à un régime de déclaration préalable (Articles L. 5124-11 et R. 5121-135 du CSP).

En application de l'Article L. 5121-11 du CSP, l'ANSM a l'obligation d'interdire l'exportation de médicaments dont l'AMM a été suspendue ou retirée pour des raisons de santé publique ou dont l'AMM n'a pas été renouvelée pour les mêmes raisons. Elle peut aussi, pour des raisons de santé publique, interdire l'exportation de médicaments sans AMM ou de médicaments qui, bien que faisant l'objet d'une telle autorisation, sont susceptibles de faire courir aux patients concernés des risques non proportionnées aux bénéfices escomptés.

En pratique, l'établissement pharmaceutique exportateur situé en France doit fournir à l'ANSM, préalablement à la première exportation du médicament vers un pays tiers donné, une déclaration d'exportation (DE) expliquant les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible. L'ANSM communique ensuite les raisons précitées au ministre chargé de la santé du pays importateur, en lui adressant un exemplaire de la DE visée.

Il est à noter qu'une déclaration d'exportation doit être établie pour un médicament donné (nom, dosage, forme pharmaceutique, conditionnement, présentation) et un pays donné.

Le dossier qui accompagne la DE, transmis à l'ANSM pour visa par le laboratoire exportateur, comprend les informations suivantes :

- le nom, le dosage et la forme pharmaceutique du médicament ;
- ses indications thérapeutiques ;
- sa présentation.

De plus, l'ANSM est en droit de demander :

- toutes les informations pharmacologiques, toxicologiques et cliniques permettant d'apprécier les risques liés à l'utilisation du médicament, notamment en présence de substances d'origine animale susceptibles de transmettre l'encéphalopathie spongiforme pour lesquelles un certificat émanant du fournisseur peut être demandé. En cas de substances d'origine végétale (lactose, glycérol, stéarate de magnésium, gélatine), il est nécessaire de la préciser dans la rubrique « composition ». Toute substance animale dans ce cas est à éviter. Si c'est une substance d'origine animale, il faut un certificat de non transmission de prion ;
- toutes informations chimiques, technologiques, pharmaceutiques et biologiques permettant de garantir la qualité des médicaments et notamment les méthodes de fabrication et de contrôle.

Si une modification est apportée à une ou plusieurs rubriques de la déclaration d'exportation initiale (DEI*), telle que par exemple celle relative au site de fabrication du produit fini, modification du PR, une déclaration d'exportation complémentaire (DEC*) doit être adressée à l'ANSM.

Aujourd'hui, ce n'est pas l'absence de DE, mais le fait d'exporter un médicament ayant fait l'objet d'une décision d'interdiction d'exportation qui est passible de sanctions pénales.

Selon l'Article L. 5423-4 du CSP, « le fait de ne pas respecter l'interdiction d'exportation d'un médicament prononcée par l'ANSM en application de l'Article L. 5124-11 est puni de 5 ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende ».

A noter que certaines Autorités importatrices demandent une autorisation d'exportation (AE*) en plus de la DE, car leur format est mieux connu.

Dans chaque formulaire de DE ou DEC doit figurer :

- La composition qualitative et quantitative unitaire du médicament ;
- Le(s) site(s) de fabrication et l'établissement pharmaceutique fabricant libérateur ;
- Si la DE a déjà été visée ;
- Le statut du médicament dans le pays importateur : enregistré ou en cours d'enregistrement ;
- Texte inscrit dans la rubrique de la DE « je déclare les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible en France » (voir annexe pour une demande type) ;
- L'engagement du PR concernant le contenu de la déclaration.

Les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible en France : raisons pertinentes et cohérentes, pour les autorités étrangères, justifier clairement les raisons de l'absence d'AMM en France et informer les Autorités étrangères de la position de l'ANSM vis-à-vis de ces produits. Il faut penser que les Autorités sanitaires compétentes du pays qui reçoivent ce document doivent avoir une information claire et transparente.

Si le pays importateur n'est pas francophone, la DE doit être bilingue.

Modalités de constitution des dossiers :

1.1. Quels produits sont concernés ?

L'Article L. 5124-11 résulte de la transposition en droit interne de la Directive européenne 89/341 du 3 mai 1989 qui a posé le principe de l'information des pays tiers sur les conditions d'utilisation des médicaments en Europe. Les conditions d'application de cet article sont

précisées dans le Décret 98/578 du 9 juillet 1998 et le Décret 2004/83 du 23 janvier 2004, relatif à l'importation et à l'exportation lorsque le médicament importé ne bénéficie pas d'AMM dans le pays d'exportation.

L'exportation d'un médicament sans AMM vers un pays communautaire n'est pas soumise à une DE, puisqu'il y a le principe de libre circulation au sein de l'Europe.

L'objectif de la DE est d'assurer une certaine transparence concernant la qualité et la sécurité relative du médicament lorsque, importé dans un pays tiers, il ne bénéficie pas d'AMM dans le pays exportateur fabricant (responsable de la libération des lots).

Cette déclaration permet d'assurer que l'établissement fabricant est autorisé à fabriquer cette forme pharmaceutique et que la fabrication est effectuée selon les BPF européennes, par ailleurs, les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible sont communiquées.

L'objectif de cette procédure est de fixer les modalités de recevabilité et d'instruction ou d'évaluation de ces DE. La DE concerne uniquement les médicaments qui ne bénéficient pas en France d'une AMM, mais qui sont libérés en France à des fins d'exportation.

La DE concerne uniquement les bénéficiaires pas d'une AMM en France.

La DE est établie pour un médicament donné (une substance active, un dosage et une forme pharmaceutique) et pour un pays donné.

1.2. Qui déclare ?

La DE doit obligatoirement être faite par un établissement pharmaceutique situé en France.

1.3. Comment constituer le dossier ?

Le contenu du dossier :

Le dossier doit être constitué des éléments suivants, selon cet ordre de présentation :

1. Le formulaire dûment rempli (disponible sur le site de l'ANSM)
2. Une copie de l'Autorisation d'Ouverture (AO*) en tant qu'établissement pharmaceutique en vigueur (la plus récente, en général elle date de moins de 5 ans), du ou des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots ;

3. Une copie du certificat BPF, délivré par l'Autorité certificatrice en cours de validité (datant de 3 ans au maximum, depuis la date de la dernière inspection), du ou des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots ;
4. Une copie de l'AO de l'établissement pharmaceutique exportateur.

NB : Lorsque les autorisations d'ouverture et les certificats BPF sont délivrés par l'Autorité sanitaire d'un autre EM de l'UE que la France, ils doivent être assortis d'une traduction française ou anglaise. Le cachet d'un traducteur doit être apposé sur chaque page. Le traducteur n'est pas obligatoirement un traducteur assermenté.

Le dossier doit être soumis en 3 exemplaires originaux agrafés séparément. Chacun des exemplaires doit être identifié en marquant dans le coin droit de la première page du formulaire une initiale différente et ils doivent être présentés dans l'ordre suivant :

1. A : pour l'exemplaire qui est archivé à l'ANSM ;
2. P : pour l'exemplaire qui adressé aux autorités sanitaires du pays importateur ;
3. L : pour l'exemplaire qui est destiné à l'établissement pharmaceutique exportateur.

Recommandations concernant le formulaire de la DE

Le formulaire de la DE doit être établi sur papier à en-tête de l'établissement pharmaceutique exportateur et signé par le pharmacien responsable de cet établissement pharmaceutique.

Toutes les rubriques de la DE doivent être complétées en français/anglais ou français/espagnol.

Concernant la rubrique intitulée « je déclare les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible en France », les raisons mentionnées doivent permettre aux Autorités sanitaires du pays importateur d'avoir une information claire et complète. Dans ce contexte, lorsqu'il s'agit d'une nouvelle DE, il est préférable de soumettre un projet pour validation.

2. Déclaration d'exportation complémentaire (DEC)

Toute modification des informations contenues dans les rubriques de la DE initiale donne lieu à une DEC, adressée à l'ANSM (en dehors du changement du Pharmacien Responsable ayant signé la DE initiale ou de l'obtention d'un nouveau certificat BPF).

2.1. Quels produits sont concernés ?

La déclaration d'exportation complémentaire concerne un médicament ayant fait l'objet d'une déclaration d'exportation initiale (ou complémentaire) préalablement visée par l'ANSM.

2.2. Qui déclare ?

La déclaration doit obligatoirement être établie par l'établissement pharmaceutique ayant établi la déclaration d'exportation initiale (ou complémentaire précédente) préalablement visée par l'ANSM.

2.3. Comment constituer le dossier ?

Le dossier doit être constitué des documents suivants selon cet ordre de présentation :

1. Le formulaire dûment rempli (disponible sur le site de l'ANSM) ;
2. Une copie de l'AO en tant qu'établissement pharmaceutique en vigueur (la plus récente), du ou des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots ;
3. Une copie du dernier certificat BPF, délivré par l'Autorité certificatrice en cours de validité (datant de moins de 3 ans depuis la date de la dernière inspection), du ou des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots ;
4. Une copie de l'AO de l'établissement pharmaceutique exportateur ;

NB : lorsque les autorisations d'ouverture et les certificats BPF sont délivrés par l'Autorité sanitaire d'un autre EM de l'UE que la France, ils doivent être assortis d'une traduction française ou anglaise. Le cachet d'un traducteur doit être apposé sur chaque page. Le traducteur n'est pas obligatoirement un traducteur assermenté.

5. Une copie de la DE initiale (DEI) assortie des éventuelles DEC, préalablement visée(s) par l'ANSM.

Le dossier doit être soumis en 3 exemplaires originaux agrafés séparément. Chacun des exemplaires doit être identifié en marquant dans le coin droit de la première page du formulaire une initiale différente et ils doivent être présentés dans l'ordre suivant :

1. A : pour l'exemplaire qui est archivé à l'ANSM ;
2. P : pour l'exemplaire qui est adressé aux autorités sanitaires du pays importateur ;

3. L : pour l'exemplaire qui est destiné à l'établissement pharmaceutique exportateur.

2.4. Recommandations concernant le formulaire de la DEC

Le formulaire de la DEC doit être établi sur papier à en-tête de l'établissement pharmaceutique exportateur et signé par le pharmacien responsable de cet établissement pharmaceutique.

Seules les rubriques de la DEC qui ont été modifiées par rapport à la DEI ou à la dernière DEC, le cas échéant, doivent être mentionnées et complétées.

Concernant l'intitulé de la DEC : « Déclaration d'exportation complémentaire à la déclaration d'exportation visée en date du « lorsqu'il y a une ou plusieurs DEC qui ont visées au préalable, elle(s) doit (doivent) être citée(s) à la suite de la DEI. Il est de même concernant la phrase suivante : « Les rubriques suivantes de la déclaration d'exportation ont été modifiées depuis ma déclaration d'exportation visée le».

2.5. Etat des lieux des déclarations d'exportation DEC

Les établissements pharmaceutiques exportateurs sont invités à soumettre annuellement à l'ANSM, avant le 31 décembre, un état des lieux des déclarations d'exportation initiales et complémentaires. Le formulaire permettant d'effectuer un état des lieux est disponible sur le site internet de l'ANSM.

Avant de refuser une DE ou une DEI, il y a une mise en garde du pays. Il faut faire attention, quand certaines entreprises pharmaceutiques ont déjà demandé l'abrogation de l'AMM d'une spécialité pharmaceutique en France, pour laquelle un retrait d'AMM interdisant toute exportation, était envisagé. Cela peut être fait dans le but d'en poursuivre l'exploitation à l'étranger sous régime de Déclaration d'Exportation. Une procédure contradictoire est engagée par l'ANSM à l'encontre de l'entreprise pharmaceutique qui souhaite exporter un médicament par la procédure de Déclaration d'Exportation alors que l'ANSM ne souhaite pas approuver cette DE.

Dans ce cas, l'objectif de l'industriel est de garder le marché international, quand le marché français est perdu. Par conséquent, toujours vérifier en France qu'il n'y a pas eu de refus d'AMM pour ce produit.

Dans tous les cas, le motif pour lequel le médicament n'a pas d'AMM en France est mentionné dans la DE. Il ne faut pas oublier qu'il faut qu'il y ait un intérêt de santé publique, sinon c'est un refus.

Il faut toujours faire attention au nom des spécialités à l'export, quand c'est proche d'un nom français. Dans ce cas, il y a risque de confusion et une étiquette sera collée ; signifiant qu'une telle dénomination n'est pas acceptable en France.

Depuis le dernier avis aux demandeurs de septembre 2014, il n'est dorénavant plus possible d'envoyer conjointement pour validation une DE et un CM (ou une AE). Afin que ceux-ci puissent être validés, il est nécessaire d'attendre la validation de la DE (et son envoi par l'ANSM) avant d'envoyer le CM ou l'AE correspondant au produit concerné à l'ANSM, accompagné d'une copie de la DE validée.

B/ Autres documents non prévus par le CSP pour les médicaments bénéficiant ou non d'une AMM

L'exportation, par un établissement pharmaceutique, de médicaments qui bénéficient en France d'une AMM n'est soumise par le CSP à aucune formalité particulière et s'appuie sur cette AMM, à l'exception des médicaments classés comme stupéfiants et psychotropes, pour lesquels une autorisation d'exportation est requise au préalable.

Seuls les établissements pharmaceutiques visés à l'Article R. 5124-4 du CSP sont autorisés à exporter.

Les Autorités sanitaires des pays importateurs tiers peuvent demander aux industriels des dossiers visés par l'autorité sanitaire du pays exportateur afin de permettre la commercialisation et/ou l'enregistrement (premier enregistrement, renouvellement, modifications...) de médicaments dans le pays importateur.

Si l'ANSM décide d'interdire l'exportation d'un médicament, et que le laboratoire décide de ne pas respecter cette décision, il peut être puni de cinq ans d'emprisonnement et de 375 000 euros d'amende, selon l'Article L. 5423-4 du CSP.

L'ANSM délivre aussi, à titre de services rendus, à la demande des industriels, des dossiers destinés à l'exportation tels que Certificats de libre vente (CLV*), Attestation d'exportation (AE*) et Certificats de médicament (CM*).

Le choix de solliciter un visa pour un certificat de médicament ou un certificat de libre vente appartient aux industriels en fonction des exigences des Autorités sanitaires du pays importateur.

1. Certificats OMS, selon la présentation de l'avis aux demandeurs, présenté le 27 septembre 2013, à l'ANSM, aux laboratoires et au LEEM ⁶¹ (Annexe 2)

Dans le cadre de sa participation au système de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS*) de certification de la qualité des médicaments à usage humain entrant dans le commerce international, l'ANSM vise des CM établis selon une présentation standard harmonisée au niveau international conformément aux recommandations de l'OMS, et qui prend en compte les spécificités françaises et européennes. Le certificat médicament est aussi connu sous le nom de :

- certificat OMS
- certificat de produit pharmaceutique (CPP)

Le CM concerne les médicaments bénéficiant ou non d'une AMM délivrée par l'ANSM. Lorsque le médicament ne bénéficie pas d'une AMM délivrée par l'ANSM, le CM est délivré sur la base de la déclaration d'exportation (complémentaire) préalablement visée par l'ANSM.

Il est rédigé sur papier blanc sans en tête en version bilingue français/anglais ou français/espagnol, selon la langue parlée dans le pays qui va recevoir les médicaments. La version française précède toujours la version traduite. La version française seule est tolérée pour les pays exclusivement francophone. Par ailleurs, le visa de certificats bilingues n'est pas prévu dans les lignes directrices de l'OMS, mais il permet un gain de temps pour les industriels.

Il permet aux Autorités sanitaires du pays importateur de recueillir dans un même document des informations précisant le statut du médicament dans le pays exportateur (existence ou non d'une AMM délivrée par l'ANSM, rubrique 2A ou 2B du certificat) ainsi que celui de

l'établissement pharmaceutique fabricant responsable de la libération des lots pour la France (rubrique 2A3.1 du certificat) en matière d'inspection périodique et de conformité aux BPF (Rubrique 3 du certificat).

Il est à noter que dans le cas de médicament bénéficiant d'une AMM délivrée par la Commission Européenne dans le cadre de la procédure centralisée prévue par le Règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004, la délivrance de CM relève de la compétence de l'EMA.

1.1. Quels produits sont concernés ?

Le CM est établi pour un pays donné et pour un médicament donné qui :

- Soit bénéficie d'une AMM délivrée par l'ANSM ;

Dans ce cas, le CM est établi soit pour toutes les présentations du médicament (tous les Codes Identifiant de Présentation (CIP*) sont alors mentionnés dans le formulaire), soit uniquement pour une ou plusieurs présentations de ce médicament (seuls les CIP des présentations exportées sont alors mentionnés dans le formulaire). Le choix est laissé au demandeur en fonction des exigences des Autorités sanitaires du pays importateur.

- Soit a fait l'objet d'une déclaration d'export ou déclaration d'exportation complémentaire préalablement visée par l'ANSM.

1.2. Qui peut le demander ?

Si le certificat concerne un médicament bénéficiant d'une AMM délivrée par l'ANSM, le demandeur doit être le titulaire ou l'exploitant de l'AMM ou, le cas échéant, il doit au moins être un établissement pharmaceutique (soit le fabricant libérateur des lots mentionné dans l'AMM, soit un distributeur en gros à l'export) et être autorisé par le titulaire de l'AMM à demander un CM. Dans ce dernier cas, une attestation signée par le titulaire de l'AMM autorisant le demandeur à faire la demande du certificat, doit être fournie en double exemplaire (Annexe 3).

NB : Le demandeur doit être un établissement situé en France et être autorisé à exporter en application des Articles L. 5124-1 et suivants du CSP et des Articles R. 5124-1 et suivants du CSP. Dans le cas où le titulaire est situé dans un autre état de l'Union Européenne, il pourra autoriser un établissement situé en France à effectuer la demande. Dans ce cas, le CM ne pourra être délivré que si le produit est fabriqué ou commercialisé en France.

Si ce certificat concerne un médicament ne bénéficiant pas d'une AMM délivrée par l'ANSM, le demandeur doit être l'établissement pharmaceutique exportateur ayant établi la déclaration d'exportation visée par l'ANSM.

1.3. Comment constituer le dossier ?

Le certificat est constitué des documents suivants :

1. Le cas échéant, la liste des fabricants intervenant dans la fabrication signée de la main du Pharmacien Responsable en double exemplaire et certificats BPF correspondant (Annexe 4) ;

NB : les fabricants intervenant dans la fabrication (en dehors des fabricants en charge de la libération des lots) peuvent être mentionnés dans cette liste en cas de demande des autorités importatrices. Cette liste est facultative. Elle n'est pas nécessaire à la validation du certificat et ne doit être fournie qu'en cas de demande express émanant des autorités importatrices.

2. Lorsque l'AMM arrive à échéance dans un délai de 9 mois à compter de la date de demande du certificat, la lettre de demande de renouvellement adressée à l'ANSM doit être jointe ;
3. Le cas échéant, le 1er exemplaire de l'attestation signée par le titulaire de l'AMM autorisant le demandeur à faire la demande de certificat (Annexe 3) ;
4. le formulaire du certificat de médicament dûment rempli (disponible sur le site de l'ANSM) ;
5. les « Instructions générales » et « Notes explicatives » (Annexe 2) ;
6. le cas échéant, le 2ème exemplaire de l'attestation du titulaire de l'AMM ;
7. si le médicament a fait l'objet d'une DE ou DEC : une copie de la déclaration d'exportation initiale et de toutes les déclarations d'exportation complémentaires, le cas échéant ;

ou si le médicament bénéficie d'une AMM délivrée par l'ANSM : Le Résumé Caractéristique du Produit (RCP*) et la notice à jour imprimés depuis le Répertoire des spécialités pharmaceutiques (RSP*) ou la base de données sur le médicament du Ministère de la Santé.

NB : Le RCP et la notice doivent conserver l'adresse du site internet depuis lequel ils ont été imprimés, ainsi que la date de la dernière mise à jour. Dans l'hypothèse où les versions disponibles en lignes ne seraient pas à jour au moment de la demande (temps de latence entre la notification de variation et la publication sur le site internet du RCP et de la notice mis à jours), le dernier rectificatif d'AMM devra être fourni. Si un rectificatif d'AMM est notifié ultérieurement à la demande, celui-ci sera imprimé par l'ANSM.

NB : Si le RCP et la notice ne sont pas disponibles en ligne, il convient alors de fournir la totalité des ampliements d'AMM.

NB : En cas d'erreur constatée dans les annexes de l'AMM, le demandeur doit se rapprocher de la Direction produit de l'ANSM en charge de la spécialité concernée afin de faire rectifier l'erreur.

Elle sera passée au sceau sec afin d'attester de sa validité auprès des autorités importatrices (ce sceau remplace les tampons qui sont actuellement apposés sur la tranche de l'AMM).

Les informations mentionnées dans le certificat doivent être conformes aux informations notifiées par l'ANSM et figurant sur les annexes de l'AMM (par exemple : composition, conditionnement...). Seules les informations contenues dans l'AMM (Annexes I à III) peuvent apparaître sur le certificat de médicament. Les informations mentionnées dans le certificat doivent être conformes aux informations notifiées par l'ANSM et figurant sur les annexes de l'AMM (par exemple : composition, conditionnement ...).

Aide pour remplir le certificat :

Le certificat de médicament concerne les médicaments bénéficiant ou non d'une AMM délivrée par l'ANSM. Lorsque le médicament ne bénéficie pas d'une AMM délivrée par l'ANSM, le certificat de médicament est délivré sur la base de la déclaration d'exportation préalablement visée par l'ANSM.

Si le médicament bénéficie d'une AMM, il faudra remplir la partie 2A. Dans l'autre cas, le médicament a une DE, mais pas d'AMM France, dans ce cas, il faudra remplir la partie 2B.

La dénomination du médicament doit être conforme à celle de l'AMM en France, sinon, le demandeur du certificat doit établir une attestation signée du PR, en indiquant les pays pour lesquels le médicament est exporté sous ce nom de marque. La composition doit être conforme à celle de l'AMM ou de la DE ; seule la composition qualitative est obligatoire, les excipients peuvent être listés sans précision des quantités. La Direction des Affaires

Juridiques et Réglementaires (DAJR*), à l'ANSM, ne peut valider une modification de composition, avant que cette variation n'ait été validée dans l'AMM.

Lorsqu'il existe plusieurs présentations et qu'une seule est exportée, il faut indiquer la présentation et son code CIP. Pour la date de validation, il s'agit de la date de délivrance de l'AMM initiale ou de validation. Le titulaire peut ne pas être un établissement pharmaceutique, dans ce cas, il doit désigner un établissement pharmaceutique responsable de l'exploitation et de l'export de ce médicament. Seul le libérateur des lots est mentionné à la partie 2A31. C'est son certificat BPF et son AO qui sont annexés. Si d'autres fabricants interviennent dans la chaîne de fabrication du médicament, ces fabricants peuvent être mentionnés dans l'engagement du PR (pas obligatoire). En l'absence d'AMM, la copie de la DE doit être annexée au CM ou la DEC, le cas échéant. Tous les documents qui n'émanent pas de l'ANSM seront retirés du CM.

L'engagement du PR doit être établi sur papier à en-tête de l'établissement pharmaceutique demandeur et en double exemplaire. Le tampon nominatif du PR ou du PRI (ou au moins le tampon du laboratoire) ainsi que la signature originale du PR ou PRI, doivent être apposés en bas de la dernière page. Les signatures pour ordre (p.o) ne sont pas acceptées. Lorsque le signataire est le PRI, cela doit être stipulé dans la rubrique « Pharmacien responsable de » en ajoutant « intérimaire ».

Lorsque le nom de la spécialité pharmaceutique, telle qu'elle va être exportée, est différente du nom prévu par l'AMM valide en France, une attestation signée du PR du nom du médicament, destiné à l'export, établi sur papier à en-tête de l'établissement pharmaceutique et précisant le pays concerné, doit être joint à la lettre de demande.

Les documents n'émanant pas de l'ANSM, ne doivent pas être présents dans le dossier, à l'exception de l'engagement du PR, et le cas échéant, de la lettre de demande de renouvellement de l'AMM, de l'attestation du titulaire de l'AMM autorisant le demandeur à faire la demande du certificat, et de l'attestation du nom de marque à l'export.

A terme, le CM devrait remplacer les CLV et les AE, selon les exigences des Autorités sanitaires importatrices. Le CM permet aux autorités importatrices de recueillir dans un seul document, toutes les informations relatives au médicament.

Il atteste du statut de ce médicament, dans le pays exportateur, ainsi que de celui du fabricant en matière d'inspection périodique et de conformité aux BPF.

L'ANSM appose un visa sur le CM, à la demande des industriels, afin de satisfaire aux exigences d'un Etat d'importation (pays tiers), dans le cadre d'un enregistrement, d'un renouvellement ou de toute modification majeure de l'AMM ou du statut des établissements pharmaceutiques impliqués.

2. Le Certificat de Libre Vente (CLV) (Annexe 5)

Le CLV ne concerne que les médicaments qui bénéficient d'une AMM en France délivrée par l'ANSM. Il atteste de la validité de l'AMM et des conditions de fabrication du médicament exporté au moment où il est demandé, ainsi que du statut et des conditions de fabrication d'un médicament exporté. Les CLV sont légalisés par l'ANSM à la demande des opérateurs ou des Etats importateurs (Autorités sanitaires).

2.1. Quels produits sont concernés ?

Le CLV concerne uniquement les médicaments bénéficiant d'une AMM délivrée par l'ANSM (quel que soit la procédure d'autorisation : procédure de reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée ou procédure nationale).

Un CLV est délivré pour un médicament donné (toutes présentations confondues) ou pour une ou plusieurs présentations de ce médicament (mention du code CIP correspondant à la présentation sur la pochette verte). Le choix est laissé au demandeur en fonction des exigences spécifiques des Autorités sanitaires du pays importateur. Le CLV n'est pas délivré pour un pays spécifique, contrairement à la DE ou le CM.

2.2. Qui peut le demander ?

Le demandeur doit être le titulaire ou l'exploitant de l'AMM ou, le cas échéant, il doit au moins être établissement pharmaceutique et être autorisé par le titulaire de l'AMM à demander le CLV. Dans ce dernier cas, une attestation signée par le titulaire de l'AMM autorisant le demandeur à faire la demande du certificat doit être fournie en double exemplaire (Annexe 3).

2.3. Comment constituer le dossier ?

Les documents ne doivent pas être agrafés afin de permettre le cas échéant, l'apport de corrections ou de compléments lors du contrôle des dossiers.

Le CLV doit être constitué des documents suivants en respectant cet ordre de présentation :

1. La pochette verte dûment remplie ;
2. Lorsque l'AMM arrive à échéance dans un délai de 9 mois à compter de la date de demande du certificat, la lettre de demande de renouvellement adressée à l'ANSM doit être jointe ;
3. Le cas échéant, 2 exemplaires de l'attestation signée par le titulaire de l'AMM autorisant le demandeur à faire la demande de certificat (Annexe 3) ;
4. Le RCP et la notice à jour imprimés depuis le RSP ou la base de données sur le médicament du Ministère de la Santé.

NB : Le RCP et la notice doivent conserver l'adresse du site depuis lequel ils ont été imprimés, ainsi que la date de la dernière mise à jour. Dans l'hypothèse où les versions disponibles en ligne ne seraient pas à jour au moment de la demande (temps de latence entre la notification de variation et la publication sur le site internet du RCP et de la notice mise à jour), le dernier rectificatif d'AMM devra être fourni. Si un rectificatif d'AMM est notifié ultérieurement à la demande, celui-ci sera imprimé par l'ANSM.

NB : Si le RCP et la notice ne sont pas disponibles en ligne, il convient alors de fournir la totalité des ampliations d'AMM.

NB : En cas d'erreur constatée dans les annexes de l'AMM, le demandeur doit se rapprocher de la Direction produit de l'ANSM en charge de la spécialité concernée afin de faire rectifier l'erreur.

Le dossier sera passé au sceau sec afin d'attester de sa validité auprès des Autorités importatrices.

Une traduction de l'AMM peut être insérée à la suite de la version française à condition que le cachet d'un traducteur soit apposé sur chaque page. Le traducteur n'est pas obligatoirement un traducteur assermenté.

Il est vivement conseillé de remplir la pochette verte à l'aide des recommandations à la fin de ce document.

5. Une copie de l'AO en vigueur (la plus récente), du fabricant responsable de la libération des lots et vérifier qu'il est bien habilité à libérer cette forme pharmaceutique ;

6. Une copie du certificat BPF, de moins de 3 ans, du fabricant responsable de la libération des lots de produits finis ;

7. Une copie de l'AO de l'établissement pharmaceutique exportateur (établissement mentionné sur la pochette verte) habilité à stocker et à distribuer en gros à l'export les médicaments (vérifier qu'il est habilité à exporter cette forme pharmaceutique) ;

NB : lorsque l'autorisation d'ouverture et le certificat BPF sont délivrés par l'Autorité sanitaire d'un autre Etat membre de l'UE que la France, ils doivent être assortis d'une traduction française ou anglaise. Le cachet d'un traducteur doit être apposé sur chaque page. Le traducteur n'est pas obligatoirement un traducteur assermenté.

Lorsque le nom de la spécialité pharmaceutique telle qu'elle va être exportée est différente du nom prévu par l'AMM valide en France, un document attestant du nom destiné à l'export établi sur papier à en-tête de l'établissement pharmaceutique et précisant le pays concerné doit être joint à la lettre de demande. La liste des pays pour lesquels il va être exporté sous ce nom est aussi à fournir.

La pochette verte existe en deux versions : français/anglais ou français/espagnol.

Les documents n'émanant pas de l'ANSM (intercalaires, feuilles blanches,) ne doivent pas être présents dans le dossier à l'exception, le cas échéant, de la lettre de demande de renouvellement de l'AMM, de l'attestation du titulaire de l'AMM autorisant le demandeur à faire la demande du certificat et de l'attestation de nom du médicament destiné à l'export. La demande de visa doit être accompagnée d'une lettre de demande et d'enveloppe(s) pré-remplie(s) avec le nom et l'adresse du destinataire pour le retour des dossiers visés.

Sur la pochette verte, il faut indiquer le nom de marque conforme à l'AMM France, en première ligne par rapport au nom de marque export en anglais ou espagnol. Il faut toujours vérifier que les autres mentions (composition...) sur l'imprimé vert correspondent strictement au dossier d'AMM.

Il est à noter que le demandeur du CLV doit être le titulaire ou l'exploitant ou le fabricant mentionné dans l'AMM, soit un établissement pharmaceutique ayant le statut de distributeur en gros à l'exportation. Si l'exportateur n'est pas le titulaire de l'AMM, toujours penser à insérer l'attestation du titulaire par laquelle celui-ci autorise le demandeur à exploiter à

l'exportation la spé concernée. Cette attestation sera agrafée à la demande de légalisation des CLV émanant du laboratoire.

3. Attestation d'exportation (AE*) (Annexe 6)

Elle atteste, de la même manière que le certificat de libre vente, de l'existence d'une déclaration d'exportation (et d'une déclaration d'exportation complémentaire, le cas échéant) et des conditions de fabrication du médicament exporté.

3.1. Quels produits sont concernés ?

L'attestation d'exportation concerne uniquement les médicaments ayant fait l'objet d'une DE ou d'une DEC complémentaire préalablement visée par l'ANSM.

Une AE est délivrée pour un médicament donné.

3.2. Qui peut la demander ?

Le demandeur doit être l'établissement pharmaceutique ayant établi la DE ou DEC préalablement visée par l'ANSM.

3.3. Comment constituer le dossier ?

L'AE doit être constituée des documents cités ci-dessous, présentée dans l'ordre suivant et mis dans la pochette verte :

1. La pochette verte dûment remplie ;
2. Une copie de l'Autorisation d'Ouverture (AO en vigueur et la plus récente possible) en tant qu'établissement pharmaceutique, du ou des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots ;
3. Une copie du certificat BPF délivré par l'Autorité certificatrice en cours de validité (datant de moins de 3 ans, depuis la date de la dernière inspection), du ou des fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots (partie contenant les opérations et formes pharmaceutiques inspectées) ;
4. Une copie de l'AO de l'établissement pharmaceutique demandeur (lorsque l'autorisation d'ouverture et le certificat BPF sont délivrés par l'autorité sanitaire d'un autre EM de l'UE, que la France, ils doivent être assortis d'une traduction française ou anglaise. Le cachet d'un

traducteur doit être apposé sur chaque page. Le traducteur n'est pas forcément un traducteur assermenté) ;

5. Une copie de la déclaration d'exportation initiale et de toutes les déclarations d'exportation complémentaires, le cas échéant.

Les documents ne doivent pas être agrafés afin de permettre le cas échéant, l'apport de corrections ou de compléments lors du contrôle des dossiers. Les documents n'émanant pas de l'ANSM ne doivent pas être présents dans le dossier. Il est vivement conseillé de remplir la pochette verte à l'aide des recommandations disponibles à la fin de ce document. La demande de visa doit être accompagnée d'une lettre de demande et d'enveloppes pré-remplie(s) avec le nom et l'adresse du destinataire pour le retour des dossiers visés.

Recommandations concernant tous les formulaires d'exportation

Enfin, toute demande (CM, CLV, DE, DEC, AE) présentée dans le cadre du dernier avis doit être accompagnée de la lettre de demande type, à raison d'une lettre de demande par type de certificat à valider, disponible en annexe 7.

Il n'est pas possible de regrouper dans la même lettre de demande des certificats de type différents. Dans le cas des Déclarations d'Exportation, il sera nécessaire d'attendre leur validation avant de faire la demande de CPP ou d'AE correspondante.

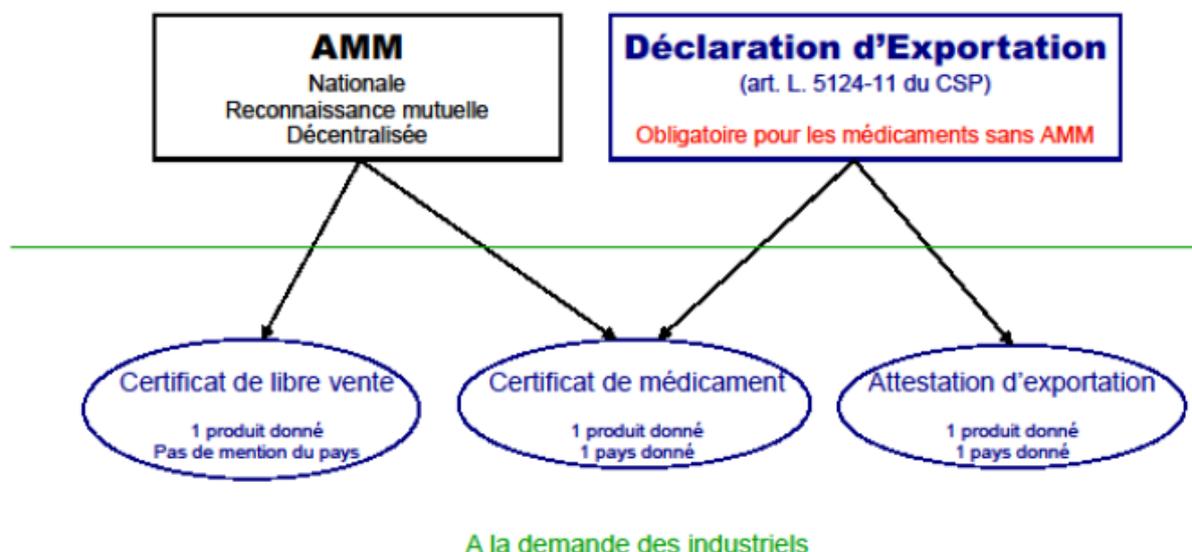
La demande de visa doit être accompagnée d'une lettre de demande, et d'enveloppes pré-remplie(s) avec le nom et l'adresse du destinataire pour le retour des dossiers visés.

4. L'application concrète de cette réglementation à l'ANSM

En 2013, l'ANSM a délivré 5030 certificats libre vente, 670 déclarations d'exportation et 6822 certificats médicaments.

Le schéma ci-dessous (cf : Figure 14), récapitule l'ensemble des dossiers que peut viser l'ANSM en fonction du statut du médicament en France.

En application du Code de la Santé Publique



A la demande des industriels

Figure 14 : Les différents dossiers que peut viser l'ANSM, dans le cadre d'une exportation de médicament
Source : ANSM

Le tableau suivant (cf : Tableau IV), récapitule toutes les obligations en matière d'exportation, selon les caractéristiques du médicament.

Statut du médicament en France	En application du code de la santé publique (art. L. 5124-11 du CSP)	A la demande des industriels		
	Déclaration d'exportation	Certificat de libre vente	Certificat de médicament	Attestation d'exportation
Médicament avec AMM	NON	OUI	OUI	NON
Médicament sans AMM	OUI OBLIGATOIRE	NON	OUI	OUI

Tableau IV : Tableau récapitulatif de l'ensemble des dossiers visés par l'ANSM en fonction du statut du médicament en France
Source : ANSM

A la demande des industriels ou des Etats importateurs, l'ANSM peut délivrer à titre de service rendu un certificat de médicament modèle OMS ou une Attestation d'Exportation sur la base de la déclaration d'exportation préalablement validée par l'ANSM.

5. Le cas particulier des médicaments psychotropes et stupéfiants ⁶²

Tout d'abord, les stupéfiants et psychotropes sont classés au niveau international sur une liste des substances placées sous contrôle, selon l'OMS (transposition en droit français par l'Arrêté du 22 février 1990 modifié).

Concernant la fabrication et le commerce de ces produits, les établissements pharmaceutiques fabriquant des médicaments contenant des substances classées comme stupéfiantes ou psychotropes, doivent y être autorisés par l'ANSM. Ces établissements ont l'obligation de tenir un ordonnancier ainsi qu'un registre spécial des entrées et sorties de ces produits. Ces obligations s'inscrivent dans un souci de traçabilité. Une déclaration tous les ans devra être envoyée à l'ANSM, comme prévue dans les Articles R. 5132-83, R. 5132-93, R. 5132-94, R. 5132-27 et R. 5132-96 du CSP.

A noter que l'importation et l'exportation de ces substances nécessitent des procédures similaires. Dans notre cas, nous ne détaillerons que l'exportation.

Pour les grossistes et dépositaires à l'export, ainsi que pour les fabricants de médicaments, il est impératif lors de l'exportation de remplir une demande d'autorisation d'importation/exportation de stupéfiants ou de psychotropes (AES*/AEP*). Celle-ci devra être envoyée à l'ANSM, avant toute exportation (Annexes 8 et 8 bis). Après acceptation par l'ANSM, le numéro de l'autorisation nominative relative aux stupéfiants, et dans certains cas pour les psychotropes, devra être apposé sur cette déclaration. Pour le déclarant, afin d'éviter tout doublon de déclaration, seules les sociétés effectuant réellement l'importation et/ou exportation remplissent cette annexe, c'est-à-dire la société au nom de laquelle a été délivrée l'autorisation d'importation ou d'exportation de stupéfiants ou de psychotropes.

En effet, toute opération d'entrée ou de sortie du territoire douanier concernant des substances ou préparations classées comme psychotropes doit faire l'objet d'une autorisation préalable en application des Articles R. 5173 et R. 5186-1 du CSP. Toute exportation de stupéfiants ou de psychotropes est interdite sauf autorisation spéciale délivrée pour chaque opération par le Directeur Générale de l'Agence (Articles R.5132-78 et R. 5132-92 du CSP). Le document relatif aux détails de la déclaration d'export est à joindre, en cas d'export (Annexe 9). Il doit

être rempli par médicament ou substance donnée en ventilant par pays les importations et exportations (par ordre alphabétique).

Les départements d'Outre-mer (DOM*) font partie du territoire douanier français. Les cessions de stupéfiants ou de psychotropes vers les DOM sont donc considérées comme des ventes en France et non pas comme des exportations. Les opérations entre la France et les territoires d'outre-mer (TOM*) et collectivités territoriales et apparentées (Nouvelle Calédonie, Polynésie Française, Wallis et Futuna, Mayotte et Saint Pierre et Miquelon) doivent faire l'objet d'une déclaration. Il est nécessaire de détailler les opérations pour chaque entité.

Les sociétés qui font des demandes de permis en mentionnant leur nom avec l'adresse d'un site de stockage (par exemple société X chez société Y adresse d'Y) sont tenues d'effectuer la déclaration prévue à l'annexe 9 en utilisant précisément le libellé des AES/AEP délivrées.

Les importations et exportations de produits en vrac sont à déclarer. Il faut préciser alors les teneurs des mélanges, les unités, les dosages des unités vrac...

En cas de nécessité, des compléments d'information détaillés pourront être demandées par l'ANSM concernant toute opération d'importation ou d'exportation de stupéfiants ou psychotropes.

Toute demande doit être envoyée au service Stupéfiants et Psychotropes, au sein de la Direction Médicaments en Neurologie, Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie et Pneumologie (DP3), sous la forme demandée (Annexe). La liste des pièces qu'il est demandé de fournir peut varier en fonction de la qualité du demandeur (établissement pharmaceutique, industrie chimique, fabricant de réactifs, établissement de recherche) et des substances concernées.

Lors d'une demande d'autorisation portant sur les stupéfiants pour les établissements pharmaceutiques :

1. Demande sur papier à entête

- Nom et qualité du requérant ;
- Nature des opérations effectuées ;
- Dénomination des stupéfiants mis en œuvre pour les opérations de fabrication ;

- Dénomination et présentation des spécialités importées, fabriquées, détenues ou distribuées ;
 - Nom du donneur d'ordre, le cas échéant ;
 - Adresse où seront détenus et mis en œuvre les stupéfiants ;
 - Description des conditions sécurisées de stockage des stupéfiants ;
 - Signature du requérant.
2. Délégation de pouvoir du pharmacien responsable dans le cas où le requérant est pharmacien adjoint ou délégué.
3. Copie de :
- Certificat d'inscription à l'Ordre des Pharmaciens ;
 - Autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique délivré par l'ANSM ;
 - AMM et rectificatifs des spécialités concernées.

Les établissements qui se livrent au commerce international (importateur – exportateur) de stupéfiants ou de psychotropes et de leurs préparations sont tenus d'adresser à l'ANSM, un état annuel récapitulatif au plus tard le 15 février suivant l'année civile écoulée. Une déclaration annuelle d'utilisation des psychotropes et stupéfiants doit obligatoirement être envoyée tous les ans à l'ANSM, en indiquant les quantités reçues, les quantités cédées, et le stock en fin d'année (Articles R. 5132-83, R. 5132-93, R. 5132-93, R. 5132-94, R. 5132-27 et R. 5132-96 du CSP).

Il y aura différentes annexes à remplir : la déclaration de chaque établissement doit comprendre autant d'annexes que de substances et de médicaments. Il faudra remplir une annexe par substance et une annexe par médicament. Pour chaque substance, la teneur en base anhydre en pourcentage doit être précisée. Les quantités de substances sont à exprimer en grammes et les quantités de médicaments sont à exprimer en nombre de boîtes (en précisant le dosage et la contenance).

- Le document relatif aux stocks (Annexe 10) :

Ceux-ci sont déclarés par un établissement et doivent être physiquement présents dans cet établissement. Toutefois, un déclarant peut à titre d'information déclarer des stocks qui ne sont pas physiquement entreposés sur son site, à la condition expresse de détailler (afin d'éviter des doublons de déclaration) les quantités ainsi que les coordonnées des sites de stockage physique. Les quantités déclarées en stock doivent inclure les quantités de matières premières et de médicaments périmés.

- Le document relatif aux acquisitions et cessions sur le territoire national (Annexe 11).

Tout mouvement d'entrée et de sortie de stock à l'intérieur du territoire douanier doit être déclaré (seuls les mouvements physiques sont à déclarer, les cessions/acquisitions financières ne doivent pas apparaître dans cette déclaration).

- Le document relatif à la destruction (Annexe 12).

Toute quantité de substance ou produit classé comme stupéfiant ou psychotrope doit être déclarée. Pour chaque destruction, une copie du procès-verbal de destruction pour les stupéfiants ou du certificat des destructions, pour les psychotropes doit être inclus.

En plus, pour les fabricants de médicaments contenant ces substances (annexes dont n'ont pas besoin les grossistes), il faudra signaler si :

- Une substance classée est utilisée pour fabriquer un médicament ;
- Une substance classée est utilisée pour fabriquer un médicament non soumis à la réglementation des stups ou des psychotropes.

Une annexe par spécialité :

- Une substance est transformée en spécialité classée, différents dosages : une annexe 2 par dosage ;
- Une substance est transformée en spécialité classée, même dosage, différentes présentations : une annexe 2 par présentation.

La quantité de substances déclarée en stock est identique pour chaque annexe 2. La quantité déclarée en stock est la quantité totale de substance stockée sur le site.

Si vous êtes fabricant de spécialités injectables : la quantité de substance utilisée pour la fabrication de médicaments stupéfiants ou psychotropes inclut la quantité utilisée pour le sur-remplissage.

Pour les stocks de produits finis ou de produits semi-ouvrés : le nombre de boîtes fabriquées (en équivalent-boîtes) correspond au nombre de produits semi-ouvrés fabriqués à partir de quantité de substance mise en œuvre au cours de l'année n et toujours à l'état semi-ouvré au 31 décembre de l'année n ;

Elle figure dans l'annexe 3 pour l'ANSM ; relatif à la fabrication du médicament.

Celle-ci devra y être ajoutée.

Le nombre de boîtes fabriquées inclut le nombre de boîtes de produit fini fabriqué à partir de substance mise en œuvre au cours de l'année n ainsi que le nombre de boîtes de produit fini fabriqué à partir de semi-fini (de l'année n-1).

Vous êtes façonnier : vous devez mentionner le nom et l'adresse de votre ou vos donneurs d'ordre.

Les peines applicables pour non-respect concernant les substances stupéfiantes sont prévues dans les Articles L. 3421-1 à L. 3421-4 du CSP.

Chapitre 2 : **Les exportations parallèles : voie de distribution « intra communautaire » du médicament court-circuitée par une technique particulière**

A/ Origine des exportations parallèles

Apparues dans les années 1970, les exportations parallèles partent des pays où le prix des médicaments est très bas comme la France, la Grèce, la Belgique ou l'Italie et se dirigent vers les pays où le niveau de prix est élevé tels que l'Allemagne, la Grande Bretagne, les Pays Bas et le Danemark. Le médicament a un prix différent selon les Etats. En Europe, son prix étant libre, semi-libre ou fixé par l'Etat. En France, les prix sont fixés par convention entre chaque fabricant de médicaments et le CEPS (à défaut par Arrêté ministériel). On estime à 15% la différence de prix qui déclenche des exportations rentables. Seuls les médicaments enregistrés en MRP ou en procédure nationale sont visés par ce commerce.

Hervé Gisserot, lorsqu'il était Président du LEEM avait déclaré : « le prix du médicament en France est parmi la fourchette basse en Europe ». Longtemps, la France a été peu touchée par le commerce parallèle, mais depuis 2011, les ruptures d'approvisionnement montrent la faiblesse des prix français par rapport aux autres pays européens. Cela représente des économies pour la Sécurité Sociale, mais une diminution du CA, pour les laboratoires.

En novembre 2012, une étude d'IMS Health, sur les « Prix européens des produits nouvellement inscrits en France depuis janvier 2008 » a permis de faire des comparaisons au sein de l'Europe. Les conclusions de cette étude sont que : les prix sont légèrement plus bas en France, avec une augmentation du différentiel avec l'Allemagne (+ 22% en 2007, + 32% en juin 2012) et une réduction du différentiel avec le Royaume-Uni (+ 29% en 2007, + 2% en juin 2012). La France a un niveau de prix en moyenne, largement inférieur à la moyenne européenne : + 7% Italie et + 11% Espagne⁶³. Dans l'Hexagone, nous avons un acheteur unique et des prix qui sont relativement inférieurs aux autres pays européens. Aujourd'hui, les prix français, pour les produits innovants se sont rapprochés de la moyenne européenne.

Le médicament, comme toute marchandise, peut circuler librement au sein de l'UE. Les prix des médicaments n'étant pas les mêmes dans tous les EM, les intermédiaires commerciaux achètent une quantité limitée de certains médicaments, dans des pays où ils sont moins chers,

pour les revendre dans des pays où, ils seront plus chers. En général, les médicaments proviennent de l'Europe du Sud (France, Espagne, Grèce) et sont commercialisés dans les pays plus au Nord de l'Europe (Royaume-Uni, Allemagne, Danemark). Cela peut représenter des économies pour les organismes de protection sociale, mais en contrepartie, ils peuvent produire des ruptures d'approvisionnement, dans certains pays, et amplifier le problème déjà existant avec l'importation des matières premières. Pour les industriels, ils affaiblissent l'amortissement des coûts de R&D. En 2011, le commerce parallèle européen était estimé à 5 Milliards d'euros⁴.

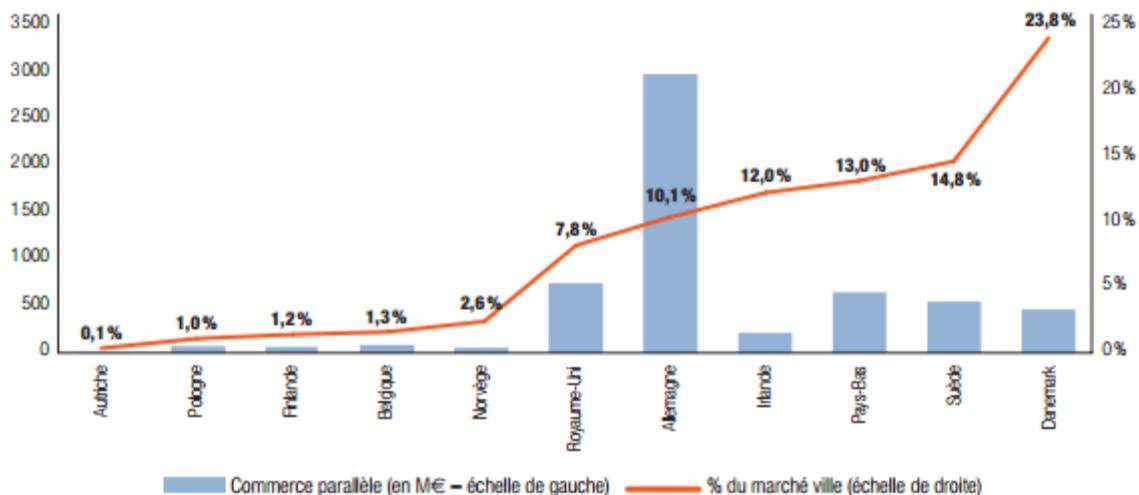


Figure 15 : **Le commerce parallèle dans le marché européen en 2010 (en millions d'euros et en % du marché ville)**
Source : EFPIA⁴

A travers ce graphique (cf : Figure 15), nous pouvons voir que l'Allemagne est le pays qui a un commerce parallèle le plus important en valeur (3 000 000 millions d'euros), suivi par le Royaume-Uni (700 000 millions d'euros) et les Pays-Bas (500 000 millions d'euros). Les prix des médicaments y sont globalement dans la fourchette haute de l'Europe. Nous verrons dans le paragraphe suivant que ces pays sont importants pour les exportations parallèles en provenance de France, mais pas dans le même ordre. Le Danemark est le pays d'Europe, où il y a le plus de médicaments issus du commerce parallèle, par rapport à la totalité de son marché intérieur. C'est presque 1 sur 4.

B/ Vers la fin de ce commerce parallèle ?

Nous aurions pu penser que ce phénomène cesserait avec l'arrivée d'un marché européen unique, avec sa monnaie, l'euro.

D'un côté, nous pouvons penser que ce phénomène pourrait s'intensifier dans les années à venir. D'une part, les Gouvernements européens veulent tous faire des économies sur les prix des médicaments et avec les enregistrements en MRP, nous nous retrouvons face à une harmonisation des notices, des étiquetages, d'un nom de marque unique, qui facilitent la délivrance des médicaments, provenant de l'étranger (au sein de l'UE). De plus, entre les pays européens, nous avons des marchés de tailles différentes (nous avons besoin de comparateurs de prix), donc les prix auront du mal à être identiques.

D'un autre côté, il pourrait aussi être possible de stopper ce phénomène, si nous tendons vers un prix unique européen (c'est le cas du dernier médicament des laboratoires Gilead). Pourtant, nous sommes loin de ce phénomène, car cela empêcherait la libre circulation et la concurrence. Et cela contribuerait à trop augmenter le prix pour certains pays, et pour d'autres, le diminuer.

Cependant, une chose est certaine, aujourd'hui, nous assistons à un rapprochement des prix en Europe, mais aussi une similitude des produits (enregistrement en procédure centralisée), durant cette dernière décennie. De plus, l'euro permet une comparaison plus facile.

Dans les pays à prix administrés, les industriels doivent se justifier devant les Autorités publiques et pour les grandes pathologies, nous nous retrouvons face à une convergence des thérapies (référentiels de bon usage internationaux).

C/ Données de l'ANSM pour les exportations parallèles parties de France

La France est un des pays les plus touchés par les exportations parallèles, du fait de ses prix plus bas. En France, les médicaments qui sont touchés par ce type d'exportation sont ceux enregistrés en procédure nationale ou en procédure de reconnaissance mutuelle. Dans ce cas, c'est l'Autorité compétente du pays importateur, qui informe l'Autorité compétente du pays exportateur. Cela repose juste sur un échange d'informations contenues dans le RCP.

Dans les tableaux suivants, sont représentés le nombre d'autorisations d'exportation parallèle (AMM enregistrée en procédure nationale ou MRP), reçues par l'ANSM, entre 2001 et 2012, et qui ont été suivies d'une exportation, à partir de la France. Mais, en aucun cas, ne figure les quantités, ni la valeur de la marchandise exportée.

	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL :
Danemark	57	33	38	54	75	77	46	49	56	37	56	578
Suède	33	41	53	62	64	37	42	12	47	40	22	453
RU	157	216	182	123	102	189	105	113	116	82	101	1486
Norvège	12	20	18	21	25	18	12	6	2	9	12	155
Allemagne	101	78	60	103	67	58	64	46	40	37	45	699
Finlande	5	4	13	18	60	10	5	6	4	7	7	139
Espagne	1	7	4	6	3	0	7	1	4	2	0	35
Irlande	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4
Autriche	7	1	2	1	5	0	0	1	0	0	0	17
Belgique	2	15	21	18	16	20	26	8	9	11	4	150
Italie	0	0	0	5	5	29	25	27	32	32	41	196
Pologne	0	0	0	4	6	21	24	51	27	52	28	213
Lituanie	0	0	0	0	0	1	1	0	5	7	8	22
Iceland	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	3
Rép Tchèque	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	5
Lettonie	0	0	0	0	0	0	0	4	2	5	15	26
Pays-Bas	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	11	15
Hongrie	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Roumanie	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3
Albanie	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	3
Bulgarie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
Portugal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
TOTAL :	377	415	392	415	428	461	358	329	350	328	353	4206

Tableau V : Nombre de d'autorisations d'exportation parallèle reçues à l'ANSM en fonction du pays européen importateur entre 2001 et 2012

Source : ANSM

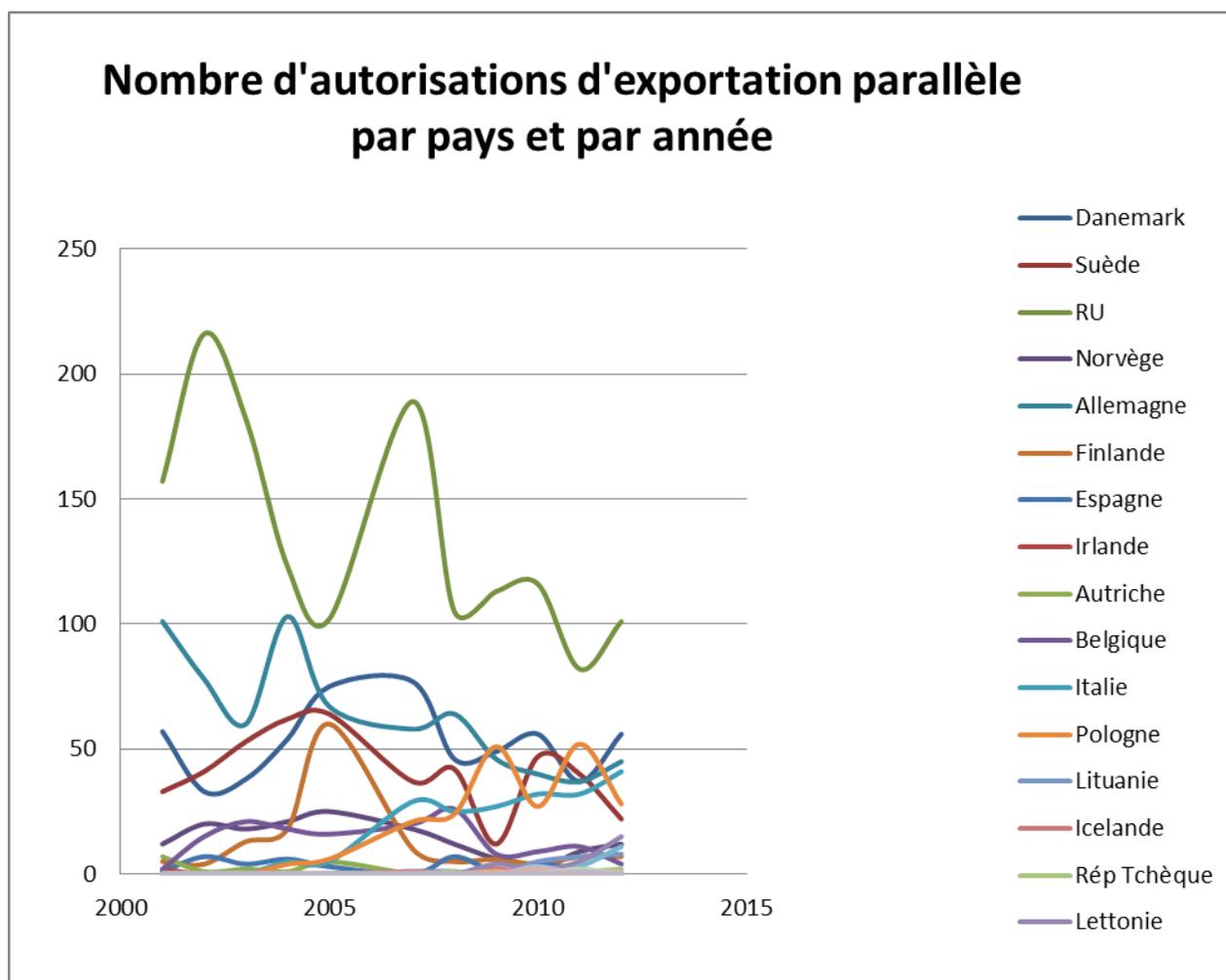


Figure 16 : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues par l'ANSM en fonction du pays européen importateur entre 2001 et 2012
Source : ANSM

Si nous analysons de plus près ces graphiques (cf : Tableau V et Figure 16), un tiers des autorisations d'exportation parallèle en France, entre 2001 et 2012, ont été pour le Royaume-Uni. Cependant, depuis quelques années la différence de prix entre nos deux pays étant moins significative, son nombre d'exportation parallèle diminue. Un huitième, des autorisations accordées en provenance de France, ont été envoyées en Allemagne, suivi ensuite du Danemark et de la Suède. Ce sont bien les pays d'Europe du Nord, qui ont en général des prix pour les médicaments, plus élevés, qui ont bénéficié le plus des exportations, en provenance de notre pays. En revanche, les pays d'Europe du Sud (Espagne, Italie, Portugal) n'ont pratiquement pas eu recours aux exportations parallèles, en provenance de l'Hexagone. C'est probablement parce qu'ils ont des prix à peu près similaires aux nôtres. Ce n'est pas intéressant de faire une exportation parallèle, si le différentiel n'est pas assez important.

Un constat : c'est que le nombre d'autorisations d'exportation parallèle a diminué depuis le milieu des années 2000. A cette époque-là, nous avions environ 450 demandes par an, aujourd'hui, nous sommes autour de 350.

	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL :
Dermatologie	9	21	22	26	21	17	13	25	20	35	25	234
Psychiatre	52	40	28	43	37	57	47	25	33	35	24	421
Rhumatologie	16	6	6	5	8	11	9	16	8	13	16	114
Ophthalmologie	10	15	16	17	27	11	14	17	24	17	17	185
Infectiologie	29	29	27	22	23	25	26	21	12	10	11	235
Cardiologie	59	62	52	72	62	96	64	41	69	31	33	641
Gynécologie	17	22	19	26	28	7	9	16	15	9	24	192
Neurologie	58	78	74	78	78	67	46	37	40	57	43	656
Hépatogé	28	32	16	21	39	34	30	28	41	24	31	324
Diabète												
Métabolisme	9	38	3	1	4	7	10	27	7	12	8	126
Endocrinologie	11	6	9	5	12	9	15	12	4	5	8	96
Pneumologie	30	28	37	20	28	26	21	16	25	16	37	284
ORL	1	1	6	3	5	8	6	5	1	6	7	49
Hémostase	4	6	3	2	4	7	2	2	7	1	2	40
Allergologie	4	4	2	2	4	5	3	2	1	4	6	37
Urologie/ Néphrologie	11	11	19	16	9	22	3	5	6	14	20	136
Cancérologie	13	6	9	7	10	12	7	11	11	2	5	93
Anti inflammatoire	9	7	14	14	7	12	17	6	12	14	13	125
Antalgique	7	1	7	9	5	22	4	10	5	20	13	103
Toxicologie	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
Produit de diagnostic	0	1	14	21	8	4	8	2	2	0	3	63
Immunologie	0	0	9	1	6	1	1	2	1	1	3	25
Anesthésie/réa	0	0	0	4	0	1	1	1	1	0	3	11
Stomatologie	0	0	0	0	2	0	2	2	5	2	1	14
TOTAL :	377	415	392	415	428	461	358	329	350	328	353	4206

Tableau VI : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues par l'ANSM en fonction de la classe pharmacologique entre 2001 et 2012
Source : ANSM

Nombre d'autorisations d'exportation parallèle par classe pharmacologique et par année

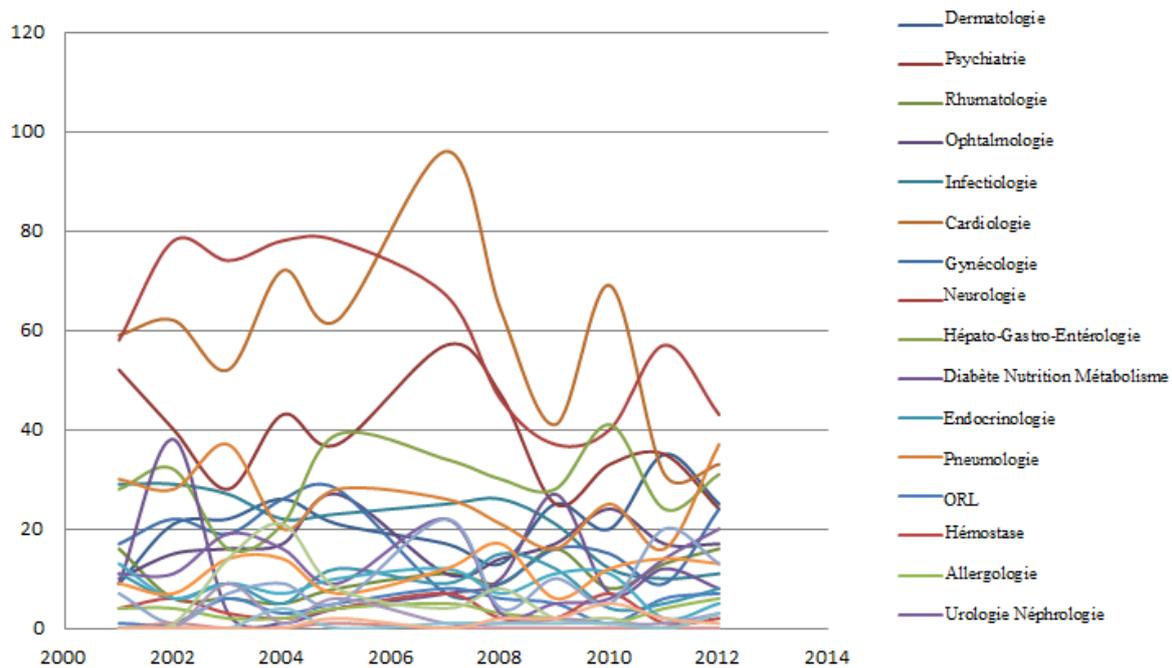


Figure 17 : Nombre d'autorisations d'exportation parallèle reçues par l'ANSM en fonction de la classe pharmacologique entre 2001 et 2012
Source : ANSM

PS : Sur ce graphique (cf : Figure 17) ne figure pas toutes les classes pharmacologiques. Il n'y a que les plus importantes (en nombre), en France (Pour éviter un problème de lisibilité du graphique).

La première classe pharmacologique qui subit les exportations parallèles en France, est la neurologie, à peu près à égalité avec la cardiologie. Ils sont suivis par la psychiatrie, l'hépatogastro-entérologie, et la pneumologie. Ce sont des classes à forte innovation, au cours de ces dernières années.

Les médicaments en neurologie, en 2012, les plus exportés sont contre la maladie d'Alzheimer (Reminyl et Aricept), ainsi que contre les vertiges (Betaserc et Betahistidine). Pour les médicaments en cardiologie, nous trouvons les hypocholestérolémiants (Tahor, Crestor, qui est le 3^{ème} médicament, le plus vendu en 2013, avec 0,9% des parts de marché ⁴) et les antihypertenseurs (Cotareg, Atacand, Olmetec). Pour la psychiatrie, ce sont essentiellement des antipsychotiques (Risperdal LP, Orap). Pour les troubles en hépatogastrologie, nous avons tous les types de produits : antisécrétoire (Inexium, 6^{ème} médicament, le plus vendu au

monde en 2013, avec 0,9% des parts de marché ⁴), anti-diarrhéique (Imodium), constipation (Forlax, Movicol) et contre les nausées et les vomissements (Motilium).

Pour la pneumologie, nous avons essentiellement des traitements de fond de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO*) (Séretide, 2^{ème} médicament, le plus vendu au monde en 2013, avec 1,1% des parts de marché mondial ⁴, Pulmicort, Spiriva, Serevent et Flixotide).

Si nous reprenons le graphique des classes pharmacologiques qui subissent le plus de ruptures d'approvisionnement, nous retrouvons aussi les médicaments utilisés en neurologie et psychiatrie. Cela est donc à mettre en relation avec les ruptures d'approvisionnement majoritaires, de la deuxième section.

A noter que face aux exportations parallèles, la France reçoit en contrepartie des médicaments en provenance d'autres pays européens, via l'importation parallèle (basée sur le même principe). En échange, en 2012, l'ANSM a reçu 33 autorisations, pour importer des médicaments (9 d'Italie, 7 de Pologne, 4 d'Espagne, 3 de Belgique, 2 d'Autriche, Norvège, Portugal, République Tchèque, et 1 d'Allemagne et de Bulgarie). Les autorisations d'importation parallèle (AIP*) en France ont permis d'économiser 600 000 euros, en 2012 (données : Pharmalab).

Il ne faut pas confondre l'exportation parallèle (vue juste avant) avec la distribution parallèle. Les distributions parallèles ont lieu pour des médicaments enregistrés en procédure centralisée. Elle correspond uniquement à des spécialités pharmaceutiques avec une AMM centralisée, délivrée par l'EMA. L'établissement pharmaceutique qui souhaite effectuer une distribution parallèle, d'une spécialité pharmaceutique, en informe l'EMA. Celle-ci lui notifie (ou refuse), la possibilité d'effectuer la distribution parallèle de sa spécialité pharmaceutique. L'établissement distributeur adresse alors à l'Autorité compétente de l'EM, dans lequel il souhaite distribuer la spécialité pharmaceutique, la notification de l'EMA, pour obtenir la Blue Box (conditionnement, étiquetage, spécificités propres à chaque pays), qui est avec l'attribution du code, une nécessité pour effectuer la distribution de la spécialité pharmaceutique, dans le pays où elle sera consommée. Cette distribution parallèle repose aussi sur un différentiel de prix entre deux EM.

Pour information, en 2013, l'ANSM a réalisé 33 notifications de distribution parallèle et 45 autorisations d'importation parallèle.

Les contrefaçons sont répandues par l'importation parallèle au sein de l'Union Européenne. Le premier produit contrefait en Europe est Herceptin (Roche). La Directive 2001/83/CE réglemente la contrefaçon en Europe.

Rapport-Gratuit.com

Partie 2 : Aspects économiques de l'exportation des médicaments en 2014

Chapitre 1 : L'industrie pharmaceutique dans le monde : un contexte politico-économique qui ne peut être ignoré

Depuis plusieurs années, les exportations de médicaments n'ont cessé de progresser.

L'ouverture des frontières et la baisse des coûts de transport, de communication et d'information ont modifié la physionomie du commerce mondial. Comme nous l'avons vu au début de cette thèse, les processus de production se sont internationalisés, ce qui a conduit à une fragmentation croissante des chaînes de production à l'échelle mondiale. Les entreprises se spécialisent moins dans la production d'un bien que dans une étape de sa fabrication. Isoler la valeur ajoutée dégagée à chacune des étapes est devenue un enjeu important.

D'un côté, nous verrons que la mondialisation a permis l'amélioration des niveaux de vie, dans certaines régions de la planète. Mais, d'un autre côté, cela entraîne d'abord une concurrence internationale exacerbée : la place des pays émergents grandit, expliquant le renforcement de l'implantation des laboratoires en Europe de l'Est, dans les BRICS, au Moyen-Orient, pour faciliter l'accès à ces marchés. Et certains Gouvernements imposent une production locale (Chine, Inde, Russie), pour autoriser la commercialisation. Pendant ce temps, la pression sur les prix se renforce en Europe. Si elle se poursuit, l'externalisation, voire les délocalisations, comme celles déjà observées, pourraient se développer davantage. Actuellement, le marché pharmaceutique européen semble souffrir des mêmes difficultés que le marché français (nombreuses mesures pour maîtriser les dépenses de santé).

En 1997, la France était le premier producteur de médicaments en Europe et le troisième exportateur mondial de médicaments (Données : SNIP). Aujourd'hui, elle est le quatrième producteur de médicaments en Europe et le cinquième marché mondial.

(1^{er} Etats Unis, 2^{ème} Japon, 3^{ème} Chine, qui est le principal contributeur à cette progression mondiale et 4^{ème} l'Allemagne).

A/ Le marché pharmaceutique mondial : un environnement global économique en pleine mutation

Le marché pharmaceutique est depuis longtemps un marché mondialisé du fait même des coûts de développement d'un nouveau médicament. En 2013, le marché mondial du médicament est évalué à environ 970 Milliards de dollars en volume ⁶⁴ (contre moins de 200 Milliards de dollars en 1990), avec une progression de 2,7% par rapport à 2012. Ce marché devrait dépasser les 1000 Milliards de dollars en 2014 et devrait continuer à croître de 4% à 6% par an, entre 2014 et 2017, tiré par les pays émergents ¹³, note IMS. Les pays émergents devraient maintenir une croissance annuelle entre 8% et 10%, d'ici 2017, tandis que la croissance des pays matures sera plus modérée, de l'ordre de 1% à 4% par an, selon ces estimations ¹³. Aujourd'hui, le marché américain (Etats-Unis) reste le plus important avec 38% du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 18% du marché mondial, le Japon, 9% et les pays émergents (Chine et Brésil), 10% des parts de marché. La France, avec une part de 4,4% du marché mondial du médicament est, en 2013, le deuxième marché européen, derrière l'Allemagne ⁴ (Source : IMS Health). L'Hexagone est en recul de 0,4%, par rapport à 2012 ¹⁴.

	En % du marché mondial en 2013	En % du marché mondial en 2003
États-Unis	38,2%	49,0%
Japon	9,4%	11,0%
Chine	7,2%	nd
Allemagne	5,1%	6,0%
France	4,4%	5,0%
Italie	3,3%	4,0%
Royaume-Uni	2,6%	3,0%
Brésil	2,5%	nd
Espagne	2,4%	2,0%
Canada	2,4%	2,0%

nd : donnée non disponible.

Tableau VII : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2003 et 2013
Source : IMS Health ⁴

Ce marché est encore dominé par les trois grandes zones communément appelée « Triade ». Les estimations de croissance du marché pharmaceutique les plus importantes concernent aujourd'hui les pays émergents et notamment l'Amérique Latine, l'Asie du Sud Est, la Chine et l'Inde. Leurs prévisions de croissance sont supérieures à celle du marché mondial. En dix ans, la part de l'Europe a beaucoup décliné.

En 2011, les BRICS, la Turquie, le Mexique, la Corée du Sud égalent les cinq premiers marchés européens, et la Chine seule, dépasse le Royaume-Uni et l'Allemagne. La compétition est de plus en plus accrue, avec l'émergence des BRICS.

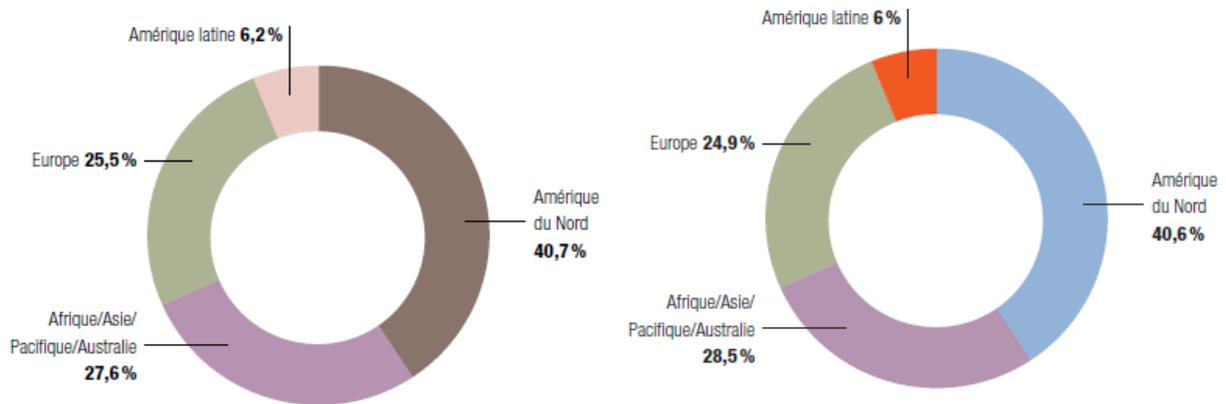


Figure 18 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 2012 et 2013 (en prix producteurs)
Source : IMS Health ^{4, 14}

Le marché est très concentré au niveau de l'Amérique du Nord, l'Europe et le Japon.

Si l'on considère les chiffres d'affaires, les Etats-Unis sont en tête, suivis de l'Europe et du Japon.

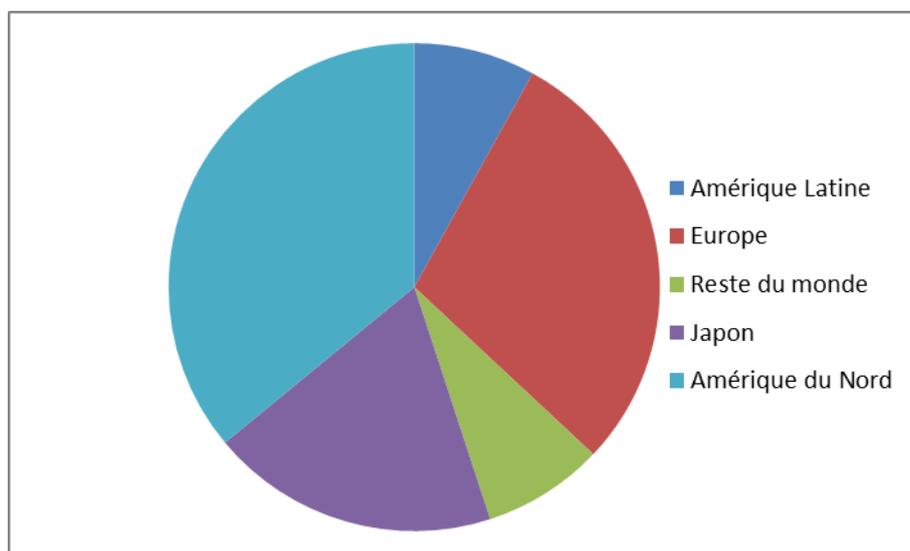


Figure 19 : Le marché pharmaceutique mondial par zone géographique en 1998
Source : SNIP ⁶⁵

Pour comparaison, en 1998, le marché pharmaceutique du médicament était dominé par l'Amérique du Nord (36%), suivi de l'Europe (29%), puis du Japon (19%) et pour finir à égalité à 8%, l'Amérique Latine et le reste du monde.

Aujourd'hui, la première zone pharmaceutique au monde est toujours l'Amérique du Nord, à 40% (Etats-Unis et Canada). En seconde place, nous retrouvons la zone formée par l'Afrique, l'Asie, l'Australie et le Pacifique. L'Europe se trouve en troisième position, avec un quart du marché mondial du médicament. C'est bien le continent européen qui a perdu le plus de position, au profit des pays émergents.

La crise mondiale a entraîné un tassement du marché mondial du médicament, passant d'une croissance d'environ 10% par an, de 1999 à 2007, à 6% par an, de 2007 à 2012, et cela au profit des pays émergents. Alors que les pays, où est née la pharmacie industrielle, connaissent la récession durable (croissance estimée entre - 1% et - 4%)¹³, les pays émergents connaissent des croissances à deux chiffres. Nous assistons donc à un monde avec une croissance à deux vitesses. Les pays émergents atteignent des croissances pharmaceutiques proches des pays développés, il y a des dizaines d'années. Un transfert s'opère entre les différentes régions de la planète, qui porte la marque de l'évolution économique actuelle.

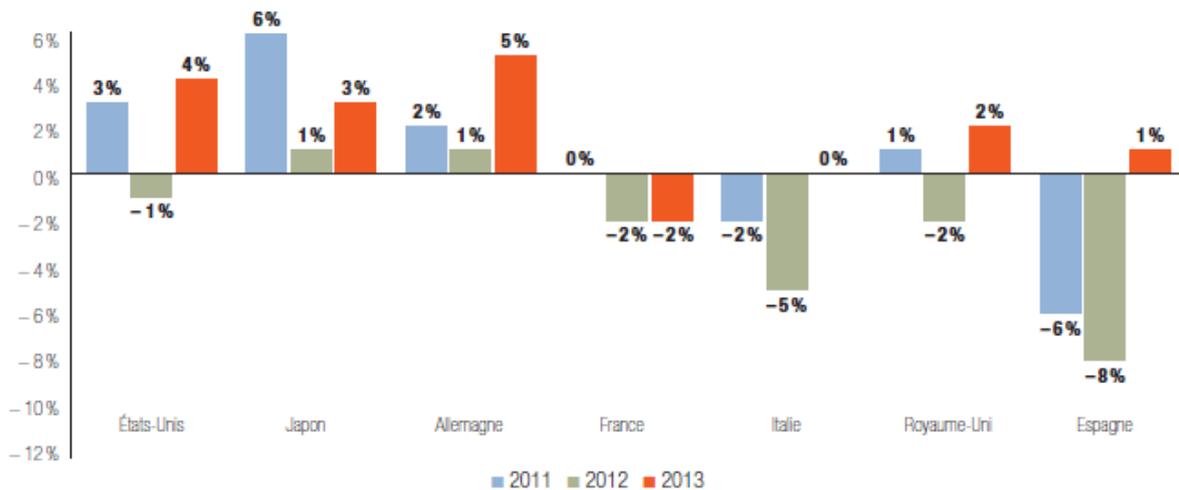
Selon l'estimation d'IMS, la Chine serait le pays qui enregistrerait une plus forte croissance en 2016, avec une estimation comprise entre 15% et 18%, suivie du Brésil et de l'Inde, 12% et 15%, puis vient la Russie entre 10% et 13%, et les autres pays émergents 7% et 10%⁶⁶.

De nouveaux marchés apparaissent sur la scène pharmaceutique comme l'Algérie, la Colombie, l'Arabie Saoudite, le Nigéria ou l'Afrique du Sud. « Ces pays se développent, enregistrent des croissances économiques relativement soutenues et mettent en place des systèmes d'aide souvent dirigés vers les populations les plus pauvres », relève le Président d'IMS Health France, Vincent Bildstein⁶⁴.

Et pendant ce temps, selon Claude Le Pen : « Le monde croit, l'Europe stagne, la France baisse »⁶⁷. Les pays développés dits « matures » voient leur marché reculer (- 1,3% sur le top 5 de l'UE), à l'exception de l'Allemagne qui a atteint un taux de 4% en 2013 : la crise économique qui perdure, les pressions multiples exercées sur la dette publique, la volonté des Autorités sanitaires de faire baisser les prix des médicaments et de maîtriser les volumes constituent des facteurs explicatifs de la situation actuelle. Les pertes de brevets terminent également d'épuiser leurs effets sur les chiffres d'affaires des Big pharmas (cf : section I). Cela conduit les pays « développés » à recentrer leur développement sur les pays émergents. Sur les marchés matures, la croissance se concentrera sur quelques aires thérapeutiques, où des innovations continuent d'apparaître : oncologie, VIH, diabète de type 2, sclérose en

plaques. Sur le plan de la recherche, quelques classes dominant encore : maladie auto-immunes, vaccins, oncologie, diabète, asthme et BPCO, note IMS ⁶⁶.

Evolution du CA (%)



(1) Ventes des grossistes-répartiteurs ou des laboratoires aux pharmaciens de produits de prescription et de certains produits OTC; ce chiffre d'affaires peut inclure des remises commerciales.
 Note : l'harmonisation des séries statistiques nécessaires aux comparaisons internationales, et des sources de données différentes expliquent les écarts d'évolution du chiffre d'affaires mentionnés pour la France.

Figure 20 : Evolution du chiffre d'affaires dans les principaux marchés mondiaux (en %) Source : IMS Health ⁴

Aujourd'hui, le premier marché mondial est toujours les Etats-Unis, mais les pays émergents, tels que la Chine ont des taux de croissance très importants.

Il serait intéressant de préciser l'état des exportations en terme de volume vers ces pays à fort potentiel (cf : Partie C).

B/ La croissance par les pays émergents

Les pays émergents qui tirent la croissance depuis plusieurs années, ce sont les « pharma merging ». Il est vrai que ces « nouveaux entrants » dans la croissance économique mondiale, voient leur population gagnée en pouvoir d'achat et des classes moyennes émerger là où celles des pays développés, sont en train de reculer. Les nouveaux systèmes de protection sociale et de remboursement des soins médicaux qui se développent en Chine et au Brésil, favorisent les ventes de médicaments. La Chine qui contribuait pour la période 2007-2011 pour 19% à la croissance mondiale des ventes de médicaments, voit cette part grimper aujourd'hui à 35%. En 2016, la part de marché du seul Empire du Milieu sera de 14% du total des ventes dans le monde, contre 18% pour l'Europe et 30% pour les Etats-Unis. A eux seuls,

les pays émergents contribuent en 2012-2016 pour 66% à la croissance mondiale de ces ventes et pèseront ensemble en 2016, 31% du marché mondial des spécialités pharmaceutiques ⁶⁶. Nous comprenons maintenant l'intérêt des Big pharmas pour ces marchés en plein développement et fortement demandeurs et consommateurs de médicaments.

IMS dénombre 21 pays émergents : Tier 1 et 2 : Chine, Brésil, Russie, Inde

Tier 3 : Algérie, Argentine, Colombie, Egypte, Indonésie, Mexique, Nigéria, Pakistan, Pologne, Roumanie, Arabie Saoudite, Afrique du Sud, Thaïlande, Turquie, Ukraine, Venezuela et Vietnam.

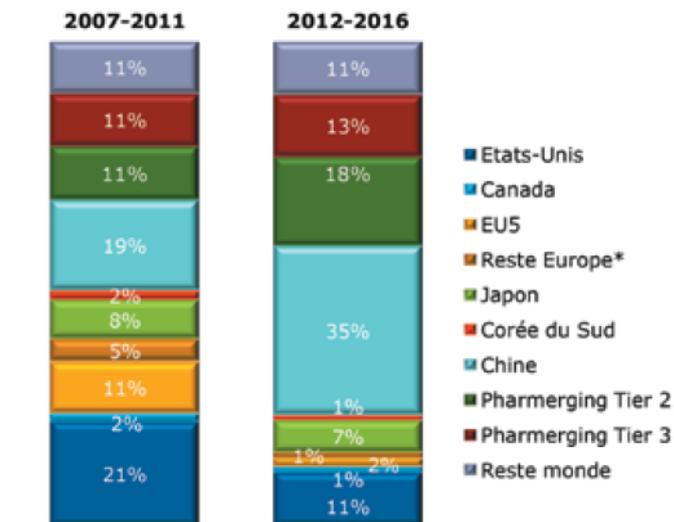
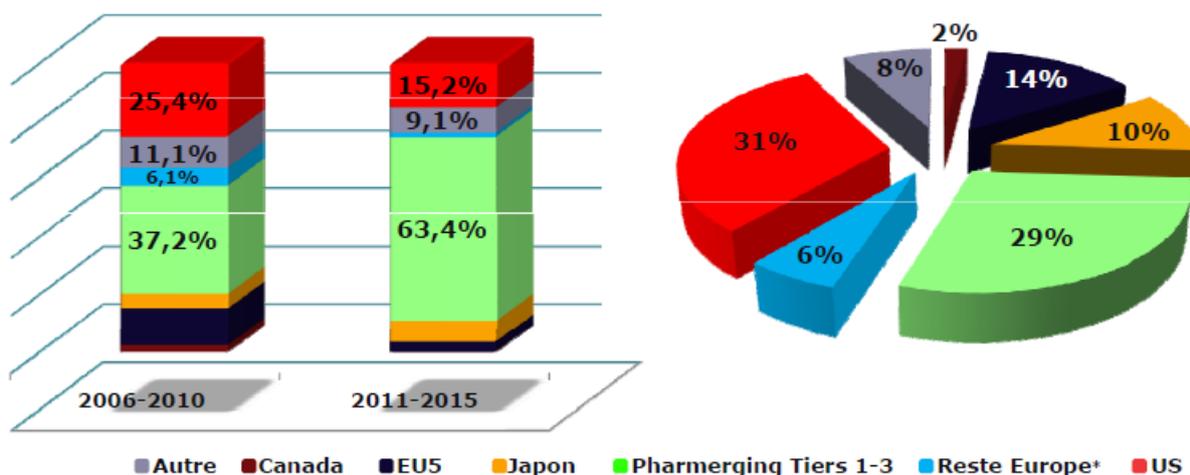


Figure 21 : Les contributions à la croissance mondiale du médicament entre 2007 et 2016
Source : IMS Market Prognosis Sept 2012 ⁶⁶

A travers ce graphique (cf : Figure 21), nous voyons bien que c'est la Chine qui va réaliser une plus forte croissance dans les années à venir (de 19% à 35%), suivie des Pharmerging Tier 2 (de 11% à 18%), puis les Pharmerging Tier 3 (de 11% à 13%). En revanche, l'Europe des 5, va baisser (de 11% à 1%), de même que les Etats-Unis (de 21% à 11%), accompagnés par le Canada et le reste de l'Europe. Le reste du monde ne bougera pas.



*Le reste de l'Europe exclut la Russie, la Turquie, la Pologne.

Figure 22 : Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde entre 2006 et 2015 (1^{er} graphique) et Part de marché des ventes mondiales par zone en 2015 (2^{ème} graphique)

Source : IMS Health et Market Prognosis ¹³

2015, sera l'année où les pays émergents ensemble arriveront presque au niveau du marché des Etats-Unis. Pendant que les parts de marché des pays dits « riches » diminuent, ce sont bien les pays émergents qui gagnent du terrain.

La contribution à la croissance des « pharmerging », qui était de 37% sur la période 2006-2010, représente plus de 63% sur 2011-2014. Les prévisions de parts de marché des ventes mondiales font état, en 2015, d'une quasi égalité entre les « pharmerging » (29%) et les Etats-Unis (31%) ¹³.

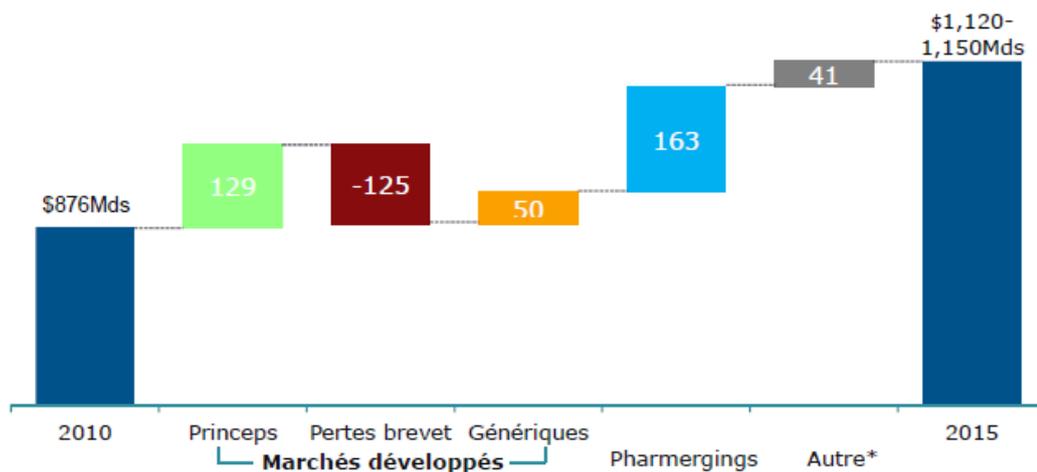
Dans les pays émergents, les génériques sont souvent des « génériques de marque » industrialisés par des firmes locales puissantes, par exemple en Jordanie ou en Turquie (on note que les « Big pharmas » y sont sous-représentés). Ainsi, paradoxalement, si les génériques neutralisent la croissance dans les pays développés où l'innovation est annihilée par les pertes de brevets, ils la créent dans les émergents, où la croissance est en outre soutenue par des programmes de santé publique. Ainsi le Maroc développe un programme d'assistance maladie par la distribution gratuite (à l'hôpital) de médicaments à la population dont le niveau de vie se situe sous le seuil de pauvreté.

Actuellement, les pays émergents, voient leur marché respectif exploser. Cela explique largement pourquoi les Big pharmas ont décidé ces derniers temps d'investir massivement dans ces régions, où se situent les marchés de demain, avec des populations encore largement sous le seuil d'une couverture minimale en santé et des systèmes de protection sanitaire également largement en construction. « D'ici 2015, la Chine remplacera les Etats-Unis

comme principal contributeur à la croissance mondiale »¹³, commente IMS. En 2015, les Etats-Unis domineront encore le marché mondial du médicament (30%), mais les BRICS avec 17% de part de marché devanceront notre vieille Europe des 5 (15%) et le Japon (11%). La Chine qui du 5^{ème} rang en 2009 remonte à la 3^{ème} place en 2014¹³, s'impose d'ores et déjà comme le futur eldorado de la pharmacie mondiale. En plus, en Chine, la fabrication de spécialités pharmaceutiques bon marché (moins chères qu'en Europe) trouvera rapidement appui sur la fabrication de principes actifs pharmaceutiques. L'Empire du Milieu s'est déjà imposé, avec l'Inde, comme le leader mondial des producteurs de MPUP (cf : section II). Les Big pharmas qui se sont précipités en Chine depuis de longue date (Sanofi figure parmi les précurseurs, avec Bayer) ont compris que leur avenir se jouait pour l'essentiel là-bas. En parallèle à cette redistribution géographique des cartes, les Big pharmas voient également leur portefeuille se recentrer sur un nombre réduit de molécules et d'aires thérapeutiques. En 2020, l'oncologie tiendra le haut du panier (12%, des ventes mondiales, devant le diabète 7%), l'asthme et la BPCO (5%), le système cardiovasculaire (4%) ou encore l'hypertension artérielle (4%)¹³. « L'oncologie et le diabète augmenteront leur part de marché », d'ici 2020, note IMS. Selon ce même institut, « le cholestérol et les troubles gastro-intestinaux quitteront le top 10 des aires thérapeutiques pour être remplacés par la douleur et par le VIH, caractérisés par des besoins insatisfaits, une érosion limitée, des innovations dans les pipelines »¹³. Mais un des phénomènes qui a fait le plus de mal ces dernières années à l'industrie pharmaceutique, est bien la générification des produits sous brevet. Dans les 5 ans à venir, les pertes de brevets des premiers produits mondiaux (Crestor, Seretide, Inexium, figurant dans le top 10 des ventes en 2012) entraineront de nouveaux génériques à court terme. IMS Health estime cet impact à environ 90 Milliards de dollars. Les génériques (107,5 Milliards de dollars de vente dans le monde) vont ainsi pour le proche avenir continuer leur irrésistible ascension. Les Etats-Unis, marché leader des génériques, pèse 41,7 Milliards de dollars et représente 38,7% des génériques vendus dans le monde. La croissance des produits copiés se poursuit à un rythme élevé. Le deuxième marché mondial est le Brésil (6,9 Milliards de dollars, 6,4% de part de marché). La France, avec 6 Milliards de dollars de vente, est désormais en 4^{ème} place, derrière l'Allemagne (6,5 Milliards de dollars) dont le marché du générique est en recul (- 0,6%) malgré ou à cause, d'une politique de prix très active⁶⁸.

La définition de pharmerging classe les marchés selon la croissance attendue et apportée au marché mondial ; le seuil est à 1 Milliard de dollars de ventes supplémentaires entre 2013 et 2016.

Depuis un pic début 2010, l'économie mondiale n'a eu cesse de ralentir. Cependant, un redressement graduel de l'activité pourrait se manifester dans les années à venir. La croissance mondiale s'est établie à + 2,8% en 2012. Elle devrait être de + 3,5% en 2014. Cette amélioration se manifeste aux Etats-Unis, au Japon, en Chine, en Amérique Latine et aussi dans la zone euro, même si cela ne signifie pas un retour à une phase de croissance forte, telle qu'observée de 2003 à 2007.



* »Autre « inclut Reste du monde + 26 milliards de dollars, Croissance des autres marchés développés + 15 milliards, Effet de taux de change + 0,2 milliards de dollars

Figure 23 : **Marché mondial du médicament : les facteurs d'évolution entre 2011 et 2016**
Source : IMS Institute for Healthcare Informatics ¹³

A travers ce graphique (cf : Figure 23), les marchés émergents et les génériques sont les clés de la croissance de demain. Nous voyons très bien que dans les années à venir le marché pharmaceutique mondial va continuer de progresser (estimation du marché en 2015 entre 1 120 et 1 150 Milliards de dollars). Deux éléments importants sortent de ce schéma. D'une part, dans les pays développés le montant des principes sera à peu près égal aux pertes de brevet. Comme le précise Claude Le Pen : « En fait, il y a une baisse due aux pertes de brevets compensée par une croissance des produits innovants » ⁶⁷. Les produits biologiques (*Lantus, Humira, Herceptin, Aranesp, Avastin*), les plus vendus vont perdre leur protection, au cours des cinq prochaines années, ce qui constitue une opportunité pour les produits biosimilaires.

Dans les pays en développement, le marché du générique aura lui une part non négligeable (50 Milliards de dollars dans les pays développés). D'un autre côté, ce sont bien les

pharmerging qui vont permettre de faire progresser ce marché mondial (augmentation de 163 Milliards de dollars).

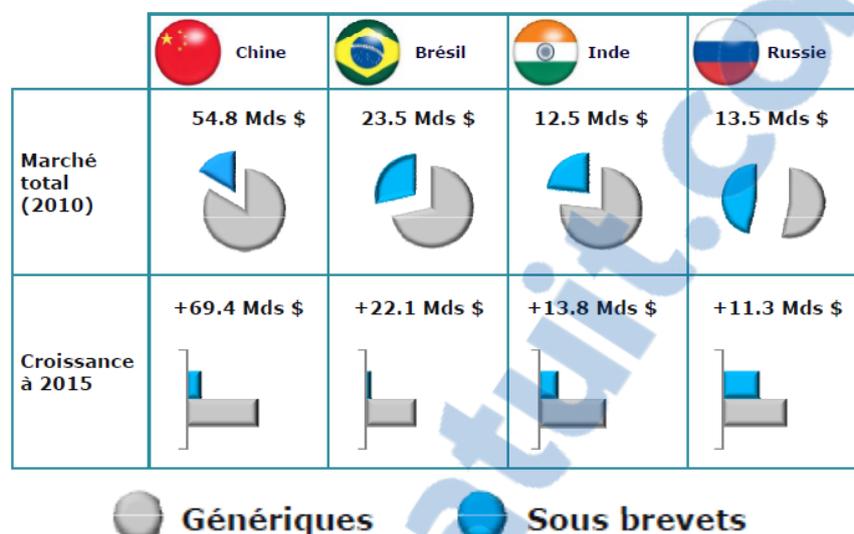


Figure 24 : **La croissance des pays émergents vient essentiellement des génériques**
Source : IMS Market Prognosis, septembre 2011 ¹³

Les médicaments les plus vendus dans ces zones géographiques sont les génériques. Ils utilisent très peu les médicaments princeps (sûrement à cause des coûts plus élevés d'achat des princeps par rapport aux génériques). Avec le nombre de personnes qui vivent dans cette partie du monde, et l'augmentation du niveau de vie, les laboratoires pharmaceutiques ont très bien compris que dans les années à venir, ce seront de très bons partenaires, pour exporter leurs médicaments.

Actuellement, avec l'augmentation du niveau de vie dans les pays émergents, les maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, pneumopathies chroniques, diabète, cancers), sont la principale cause de mortalité à l'échelle mondiale. 80% des décès dus à ces maladies se produisent dans les pays à faible revenus ou intermédiaires ⁶⁹. « Elles frappent prioritairement les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Et ce sont souvent les populations les plus pauvres qui en sont les premières victimes, du fait de leur exposition aux grands facteurs de risque comportementaux omniprésents dans la transition économique, l'urbanisation rapide et l'évolution des modes de vie (tabagisme, sédentarité, mauvaise alimentation). Il en résulte ce que l'OMS qualifie de « cercle vicieux » : la pauvreté les expose à des risques comportementaux pour les maladies non transmissibles, et à leur tour, les maladies non transmissibles déclenchent une spirale descendante accumulant les familles à la pauvreté » ⁶⁹, propos tenu par Philippe Lamoureux, Directeur du LEEM, le 18 mai 2014, à Genève, lors des rencontres du LEEM, avec les délégations des pays francophones. Pour

l'OMS, la lutte mondiale contre les maladies non transmissibles est devenue un enjeu majeur. Si rien n'est fait, l'OMS estime que les décès par maladies non transmissibles augmenteront de 17% dans le monde et elles toucheront particulièrement l'Afrique (+ 27%) et la Méditerranée Orientale (+ 25%). Pour Philippe Lamoureux, « c'est l'honneur de nos pays, l'honneur de nos entreprises, que de travailler à mutualiser nos expériences et nos savoirs au service des populations qui, partout dans le monde, aspirent à vivre plus longtemps et en meilleure santé »⁶⁹. Selon le World Economic Forum et l'Ecole de santé publique d'Harvard, on estime les coûts des maladies non transmissibles à 47 trillions de dollars sur les 20 prochaines années⁶⁹. Dans les pays à niveau économiquement faible ou intermédiaire, actuellement en transition épidémiologique, coexistent les maladies non transmissibles et les maladies transmissibles.

En 2011, dans la déclaration politique à l'Assemblée générale des Nations Unies, il était demandé aux Etats, la nécessité d'améliorer l'accès à des médicaments de qualité, sûrs, abordables et efficaces. C'est la raison pour laquelle 80% des médicaments consommés dans les pays en développement sont des génériques⁶⁹.

Aujourd'hui, le marché pharmaceutique présente la particularité d'être un marché assez concentré. Les dix plus grandes firmes internationales représentent 40 % de ce marché. Les dix premiers médicaments représentent environ 10 % du marché mondial. Le modèle suite à cette mondialisation est en crise, notamment avec l'arrivée de nouveaux pays en développement avec dans les vingt à quarante prochaines années, une croissance et un développement qui va concerner 2 Milliards et demi à 3 Milliards d'individus (Source : IMS Health). Confrontés à un ralentissement en Europe et aux Etats-Unis, les grands groupes occidentaux cherchent à s'adapter à la nouvelle donne du marché. Ils se tournent de plus en plus vers les pays émergents, relais de croissance au potentiel énorme. La conjoncture mondiale morose et l'effondrement progressif du marché pharmaceutique aux Etats-Unis et sur le Vieux Continent, les grands groupes mondiaux envisagent d'un œil nouveau le marché africain et sud-américain. Alors qu'il y a quelques années, les maladies tropicales ne touchaient que le Sud, avec les maladies non transmissibles, c'est le monde entier qui est touché. C'est une occasion de partager nos compétences.

Après ce bref rappel de la conjoncture économique mondial du marché du médicament, nous allons voir où la France exporte sa production pharmaceutique.

Chapitre 2 : L'exportation de médicaments à usage humain par la France

A/ L'internationalisation des entreprises françaises encore insuffisante

L'industrie du médicament d'origine française est née de l'officine alors que, dans les principaux pays européens, elle est issue de l'industrie chimique. La pharmacie est aujourd'hui un secteur en mutation structurelle forte, qui résiste malgré la crise mondiale.

En 2013, 977 exportateurs échangent des produits pharmaceutiques, soit – 3,4% par rapport à l'année précédente ⁴ (source : Douanes).

Dans le CSIS du 5 juillet 2013, la quatrième partie concernait l'exportation. L'objectif défini était d'« optimiser les conquêtes de marchés à l'exportation en apportant tout le soutien des acteurs concernés pour faire profiter notre industrie de la croissance des marchés les plus dynamiques. Aider les entreprises de toutes tailles à dégager des synergies à l'export et créer une image « France » dans le domaine des industries qui contribuent au « mieux se soigner » » ⁵⁹.

L'Hexagone est le cinquième acteur mondial en 2013. Les industries de santé ont un poids significatif dans l'économie française. Depuis plusieurs décennies, elles présentent un avantage comparatif majeur pour l'économie française. Leur poids dans le tissu industriel national est plus élevé que dans les autres économies européennes de taille comparable. Elles présentent donc un potentiel élevé de transformation et de dynamisation de leur environnement économique. Avec le vieillissement de la population dans les pays développés et l'enrichissement de celle des pays émergents, la demande de solutions de santé progresse plus vite que la croissance mondiale, confortant l'importance pour la France de disposer d'un tissu productif dans ce domaine en expansion ⁷⁰.

52% est la part que représente les médicaments à usage humain, en France, si nous prenons en compte les différents acteurs des produits de santé. 4% est la part des principes actifs ⁷⁰.

L'industrie pharmaceutique est le quatrième secteur exportateur (derrière l'aéronautique, l'agroalimentaire, la chimie et cosmétique) en France, en 2013 ⁷¹. Malheureusement, il m'est impossible de connaître le nombre de boîtes de médicaments exportées par la France, en

2013. Avec la présence de Sanofi-Pasteur MSD, la France est le leader mondial du vaccin et de la production de biomédicaments.

En 2013, seul un laboratoire français figure dans les 10 premiers mondiaux. C'est Sanofi, en troisième position. 4,4% de parts du marché mondial, soit un chiffre d'affaires de 27,9 Milliards de dollars, c'est ce que représente aujourd'hui Sanofi ⁴ (Source : IMS Health).

L'industrie du médicament est peu concentrée, tant en France qu'au niveau mondial, du fait de la grande variété des produits, des techniques et des marchés. Sur notre territoire, on dénombre 250 entreprises de l'industrie du médicament, en 2013 (entreprises commercialisant au moins une spécialité pharmaceutique à usage humain), contre 422 en 1970 ⁴ (Source : LEEM). L'implantation directe des entreprises d'origine française aux États-Unis et au Japon (les deux plus grands marchés du monde) a beaucoup progressé mais reste faible, comparée à celle des entreprises d'origine anglaise, allemande et suisse.

Les investissements directs à l'étranger (IDE*) désignent des flux internationaux de capitaux. Ils permettent de créer, de prendre le contrôle ou d'exercer une influence au sein d'une entreprise ou d'une filiale basée à l'étranger. Ils se présentent sous différentes formes : l'implantation d'une firme dans un autre pays, le rachat d'une entité étrangère ou l'injection de fonds dans une structure qui existe, pour la renflouer ou la développer. Depuis la crise mondiale de 2008, les IDE ont subi un repli.

Les laboratoires français, par l'international cherchent de plus en plus à s'affranchir des risques de plus en plus importants du marché français, et ne plus en être dépendant. Par le biais des fusions acquisitions, les laboratoires français veulent atteindre les marchés étrangers. Pour renforcer son implantation à l'étranger et notamment aux États-Unis, en 2011, Sanofi a racheté la firme de biotechnologies américaine, Genzyme. (C'est aussi une façon pour ce laboratoire de mettre sur le marché américain ses insulines, et de concurrencer directement Lilly, laboratoire américain).

Le contrôle des prix et la faible rentabilité en France n'ont pas été favorables à l'internationalisation des groupes d'origine française. Cependant, la place réelle des produits d'origine française aux États-Unis, et surtout au Japon, est plus importante que ce que nous pourrions penser. Nous les retrouvons souvent sous forme de licences. La crise financière de 2009 a contraint les laboratoires à trouver de rapides sources d'économies, notamment, par

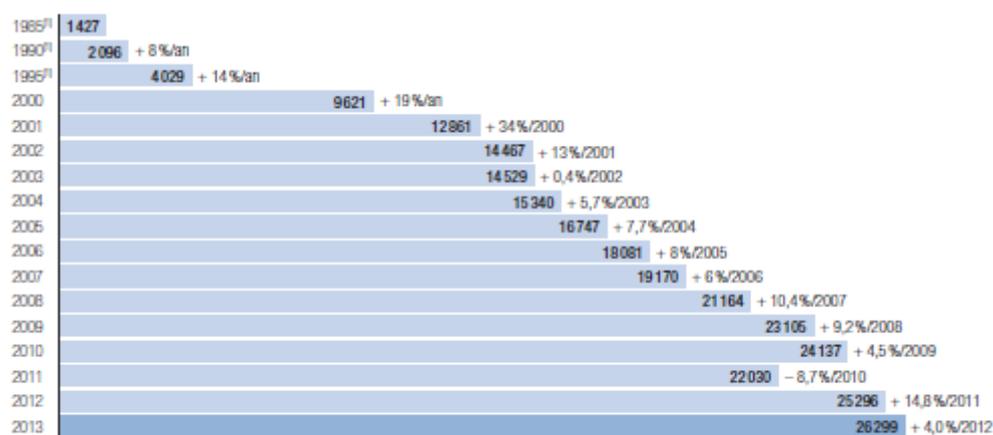
d'importantes opérations d'acquisition. Les rapprochements des grands groupes mondiaux (implantation géographique stratégique des entreprises, regroupement des entreprises par domaine d'intérêt thérapeutique...) ont pour but de leur permettre d'atteindre une taille critique afin de réaliser des économies d'échelle eu égard aux coûts de recherche, d'avoir une plus forte présence sur les marchés et de faire face à la pression exercée sur les prix des médicaments (notamment en Europe), par les pouvoirs publics. Les fusions-acquisitions peuvent avoir également pour objectif l'acquisition de nouvelles technologies (acquisition de firmes de biotechnologies), l'introduction dans un nouveau domaine thérapeutique ou sur un nouveau segment, l'implantation dans un pays étranger ou sur un continent.

Nous allons maintenant poursuivre par les exportations françaises.

B/ Des exportations françaises en progression

Sur les 53 044 Milliards d'euros de chiffres d'affaires ⁴ (exprimé en PFHT) réalisés en France par les entreprises du médicament en 2013 (c'est le chiffre d'affaires brut, celui déclaré par les douanes), 26 299 Milliards d'euros étaient dus à l'exportation (source : LEEM, d'après Gers et statistique douanières) ⁴. Ce qui représente une augmentation de 4% par rapport à 2012. Les exportations ont repris le rythme de croissance des années 2008-2010, l'année 2011 étant marquée par une forte diminution des exportations, en partie due à la dégradation de la conjoncture des pays acheteurs (Maghreb, Moyen-Orient, Côte d'Ivoire, Japon) et par des baisses de prix appliquées sur le médicament dans de nombreux pays européens (Espagne, Grèce).

Les exportations françaises ont atteint un niveau record en 2013.



(1) Médicaments à usage vétérinaire inclus.

Figure 25 : Evaluation des exportations de médicaments (en millions d'euros)
Source : LEEM d'après statistiques douanières ⁴

Le taux de croissance annuel des exportations par produits, en pourcentage, en 2013, pour la pharmacie est 2,5% (13,0% en 2012 et - 6,8% en 2011) (Source : Douanes estimations FAB).

En 20 ans, les exportations françaises ont été multipliées par plus d'un facteur 6.

Mais derrière ce tableau idyllique, une question se pose (à laquelle je n'ai malheureusement trouvé aucune réponse). Quel serait le chiffre d'affaire net de l'exportation française, si nous devions soustraire le prix d'achat des MPUP et les impôts ? Il est impossible de le savoir. L'achat des MPUP est fonction de la société (PME ou Big pharmas), du type de médicament, ainsi que d'autres paramètres. La plus-value provient sûrement des prix de transfert. Les politiques de prix de transfert varient en effet selon que les managers ont la liberté ou non de s'approvisionner en externe, selon qu'ils ont la liberté de fixer eux-mêmes leurs prix de transfert.

Le médicament représente des rentrées de devises pour la France. Les échanges commerciaux de médicaments ont représenté, pour la France, un excédent commercial de 7,1 Milliards d'euros en 2012 (+ 34%), soit + 2 Milliards d'euros par rapport à 2011, en raison de la crise des exportations, retrouvant les grandeurs de 2008 à 2010.

Les médicaments étaient le septième excédent commercial de la France en 2012.

Le solde global des échanges commerciaux de la France se situe à un niveau très bas en 2012, accusant un déficit de 67 Milliards d'euros. En 2012, les exportations de produits pharmaceutiques ont représenté 6,6% des exportations totales de la France, derrière l'aéronautique/aérospatiale (11,6%).

Les produits pharmaceutiques ont représenté 5,0% des importations totales de la France, derrière notamment les hydrocarbures naturels (10,4%) et les produits de la construction automobile (6,0%).

Pour la suite de cet exposé sur les exportations françaises, les résultats des exportations de produits pharmaceutiques au départ de la France, qui sont détaillés ici, correspondent aux exportations directes, seules données quantifiées par les douanes françaises.

Ces données ne concernent que les produits livrés de France n'ayant pas transité par un autre pays. Les dons sont également comptabilisés et peuvent, pour certains marchés (pays d'Afrique subsaharienne) augmenter artificiellement des flux ne reflétant pas la réalité des ventes.

C/ Où la France exporte-t-elle ? (Annexe 13)

La répartition de la consommation des médicaments est très inégale. En 1995, 20% de la population mondiale (l'Amérique du Nord, Europe et Japon) consommait 80% de la production mondiale de médicaments (Source : SNIP). Même si les estimations de croissance du marché pharmaceutique les plus importantes concernent aujourd'hui les pays émergents : Amérique Latine, Chine et Inde, la consommation mondiale en médicaments se concentre encore dans les zones les plus riches de la planète. Le marché du médicament a permis durant ces années d'augmenter l'état de santé des Hommes qui en ont accès (augmentation de l'espérance de vie), mais de nombreuses maladies ne sont toujours pas traitées à l'heure actuelle (le paludisme, par exemple, est toujours la première cause de mortalité, par maladie infectieuse) et une partie de la population n'a toujours pas accès aux soins. Cette tendance rejoint les données du commerce mondial.

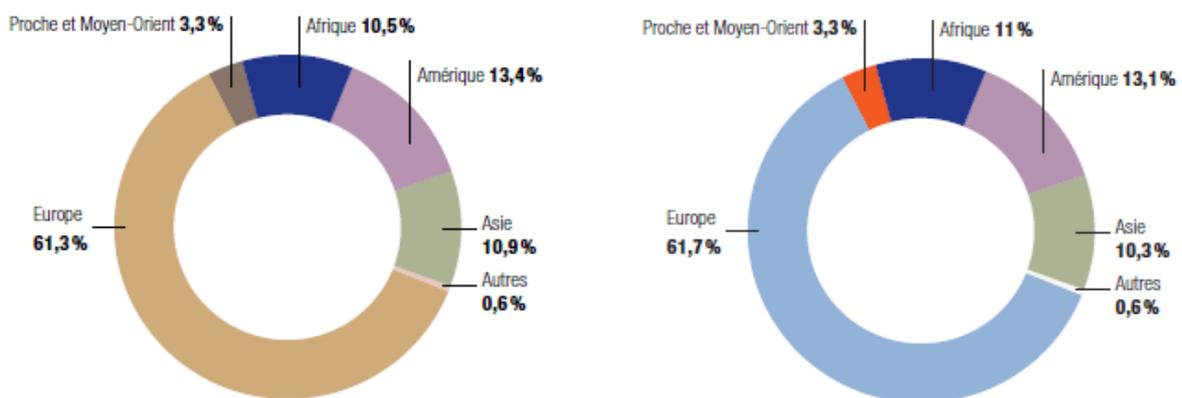


Figure 26 : **Répartition des exportations françaises de médicaments par zone géographique en 2012 et 2013**

Source : Statistiques douanières^{4, 14}

En 1997, le SNIP (que le LEEM a remplacé par la suite), annonçait que 54% des exportations de médicaments d'origine française allaient vers l'Europe, 13% vers les autres pays de l'Europe (non Union Européenne), 14% à destination de l'Afrique, 4% vers l'Amérique Centrale et du Sud, 6% vers l'Amérique du Nord, 6% vers l'Asie et 3% vers l'Océanie. Ce qui est finalement peu différent d'aujourd'hui. L'Europe s'étant agrandie, nous avons donc plus d'exportations maintenant au sein de notre continent.

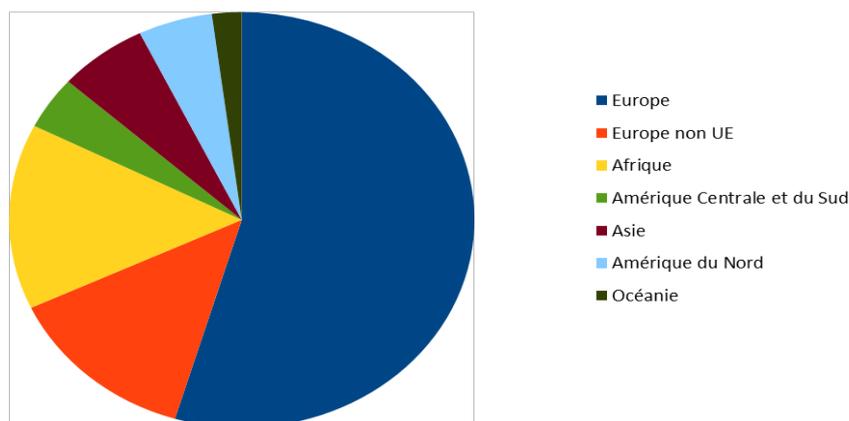


Figure 27 : **Structure des exportations françaises de médicaments en 1997**
 Source : SNIP ⁶⁵

Pour comparaison, sur l'ensemble des exportations totales de la France, la pharmacie est proche de la moyenne. En 2013, 60% des exportations totales (tous les secteurs confondus) allaient vers l'Union Européenne, 13% vers l'Asie, 10% vers le continent américain, 8% à destination des autres pays d'Europe, 7% vers l'Afrique et 3% vers le Proche et Moyen-Orient.

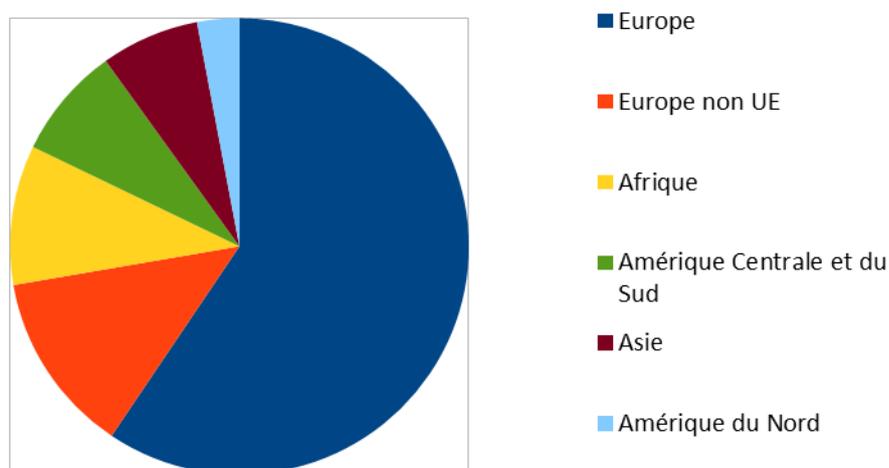


Figure 28 : **Répartition des exportations tous les secteurs confondus, en fonction de la région géographique, en 2013**
 Source : Douanes et INSEE

Les pays européens sont toujours privilégiés dans les exportations en provenance de France. Les Etats-Unis, premier marché mondial ont progressivement gagné des places au fur et à mesure des années (mais, la valeur reste faible, par rapport aux pays européens, qui sont beaucoup moins peuplés, individuellement). Ces dernières années, des pays ont bien progressé : la Chine, le Mexique et la Russie. C'est la suite logique de ce que nous avons vu précédemment.

Compte tenu des liens historiques et des relations politiques, économiques et commerciales que la France et l'Europe entretiennent avec l'Afrique depuis quelques siècles, l'Algérie figure toujours dans le top 10 des exportations françaises.

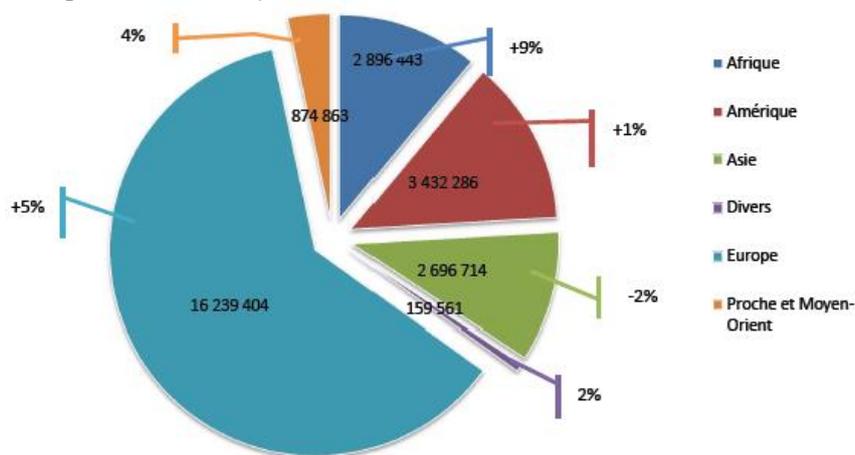
1990*		2000		2012		2013	
RFA	278	Royaume-Uni	1 014	Belgique	4 157	Belgique	4 912
Pays-Bas	178	Allemagne	966	Allemagne	2 482	Allemagne	2 844
Algérie	176	UEBL	908	Etats-Unis	1 923	Etats-Unis	1 863
UEBL	171	Etats-Unis	834	Italie	1 391	Italie	1 240
Royaume-Uni	132	Italie	671	Espagne	1 263	Royaume-Uni	1 090
Italie	112	Espagne	520	Royaume-Uni	1 057	Japon	960
Tunisie	88	Suisse	440	Japon	1 039	Espagne	813
Suisse	77	Pays-Bas	361	Algérie	684	Russie	809
Côte d'Ivoire	76	Algérie	312	Suisse	666	Algérie	736
Cameroun	64	Pologne	199	Russie	651	Suisse	686
La Réunion	60	Grèce	181	Chine	524	Chine	580
Martinique	39	Irlande	139	Pays-Bas	483	Pays-Bas	451
Espagne	36	Japon	134	Pologne	389	Mexique	362
URSS	36	Autriche	126	Hongrie	370	Canada	348
Etats-Unis	35	Australie	121	Canada	358	Pologne	338

*médicaments à usage vétérinaire inclus

Tableau VIII : Les premiers pays acheteurs de médicaments en provenance de France (en millions d'euros)

Source : Statistiques douanières^{4, 14}

L'évolution des exportations françaises :



ZONE2	LEEM	VAL EXP 2012	VAL EXP 2013	EVOL°
Afrique	Autres pays Afrique	1 641 937	1 823 080	11%
	Maghreb	1 014 115	1 073 363	6%
Total Afrique		2 656 052	2 896 443	9%
Amérique	Amérique centrale	106 036	109 402	3%
	Amérique du Nord	2 581 679	2 572 424	0%
	Amérique du Sud	705 901	750 460	6%
Total Amérique		3 393 616	3 432 286	1%
Asie	Asie	2 407 624	2 358 246	-2%
	Océanie	343 453	338 468	-1%
Total Asie		2 751 077	2 696 714	-2%
Divers	Divers	155 797	159 561	2%
Total Divers		155 797	159 561	2%
Europe	Autres pays Europe	1 831 840	2 095 040	14%
	PECO	47 890	71 641	50%
	UE27	13 617 871	14 072 724	3%
Total Europe		15 487 601	16 239 404	5%
Proche et Moyen-Orient	Proche et Moyen-Orient	841 677	874 863	4%
Total Proche et Moyen-Orient		841 677	874 863	4%
Total		25 295 686	26 299 271	4%

Tableau IX et Figure 29 : Répartition des exportations françaises par zones géographiques en cumul fixe période de janvier 2013 à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en millions d'euros)
Source : LEEM⁷²

La plus forte progression des exportations françaises entre 2012 et 2013 s'est faite vers l'Afrique, suivie par l'Europe et le Proche et Moyen-Orient.

La seule zone géographique qui a régressé est l'Asie.

1. L'Europe, un marché de proximité

La majeure partie des médicaments fabriqués en France est exportée vers l'Europe.

Les exportations vers l'Europe représentent la part majoritaire 62% des exportations françaises pour un montant de 16,2 Milliards d'euros, en augmentation de 5% par rapport à 2012⁷².

Globalement les ventes vers l'Europe comprenant l'Union Européenne à 28, les pays d'Europe Centrale et Orientale et les autres pays européens progressent de + 5%⁷².

Au niveau de l'Union Européenne à 28, la Belgique avec 4,9 Milliards d'euros en progression de + 18%, reste le premier client de la France. L'Allemagne avec 2,9 Milliards d'euros en progression de + 15%, reste le deuxième client européen ⁷².

Il faut noter la progression de l'Italie avec 1,2 Milliards d'euros en baisse de – 11%, la progression du Royaume-Uni à 1,09 Milliards, en progression de + 3%, de la Suisse avec 686 millions d'euros, en progression de + 3% ⁷².

En ce qui concerne les pays d'Europe centrale, on peut noter la hausse de + 24% de la Russie, à 809 millions d'euros, mais aussi une baisse de la Pologne – 13%, à 338 millions d'euros, de la Hongrie – 9%, à 335 millions d'euros et une hausse de la Turquie + 15%, à 333 millions d'euros, de la République Tchèque + 25%, à 242 millions d'euros et de la Roumanie de + 37%, à 188 millions d'euros ⁷².

Le ralentissement de l'évolution du marché européen s'explique par les mesures de maîtrise des dépenses de santé, qui ont fortement affecté les firmes pharmaceutiques européennes.

En ce qui concerne la production pharmaceutique mondiale, l'Europe demeure le premier centre de production des médicaments.

En Europe, il existe une conception libérale du médicament. C'est un bien qui doit circuler librement sur le marché intérieur. Il est soumis comme toute marchandise au principe, de la concurrence.

L'exportation française des médicaments est orientée vers l'Union Européenne et les pays d'Europe centrale et orientale. Les exportations de médicaments vers l'Union Européenne représentaient 14 Milliards d'euros, en 2013 (55,5% du total). Elles sont le résultat de la réorganisation européenne de la production de médicaments dans un contexte de meilleure lisibilité de la politique française du médicament et de meilleure attractivité du territoire national. La France, qui avait gagné nombre d'arbitrages entre 1993 et 2005, a ainsi perdu entre 2010 et 2012, plusieurs décisions industrielles de localisation, lourdes de conséquences à moyen terme. La concurrence inter Etats s'intensifie.

Les échanges intra-communautaires sont toujours les plus importants du fait de la libre circulation des marchandises. Mais la mondialisation pousse les firmes européennes à se tourner vers d'autres régions, où le marché pharmaceutique présente un plus fort potentiel.

Le marché pharmaceutique européen avec une croissance moyenne faible, semble souffrir des mêmes difficultés que le marché français du médicament. Le tassement de la consommation de médicaments (Allemagne, France, Italie, Espagne, Royaume-Uni) a entraîné une baisse de la croissance, qui est passée de 9% en 2009, à 2% en 2011.

De plus, la consommation de médicaments est différente au sein de l'Europe. En France, nous consommons plus de médicaments qu'en Espagne, Allemagne ou au Royaume-Uni. Ces dernières années, l'Europe du médicament a été marquée par une maîtrise des dépenses de santé, comme les déremboursements et l'apparition d'un phénomène de renonciation aux soins, comme en Grèce ou en Espagne.

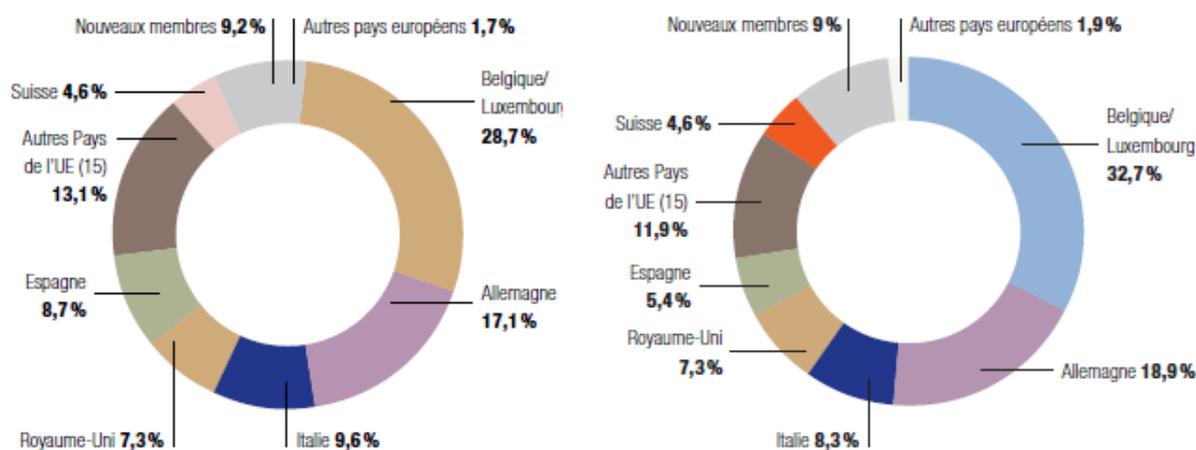


Figure 30 : Structure des exportations françaises de médicaments à destination de l'Europe en 2012 et 2013

Source : Statistiques douanières ^{4, 14}

La Belgique est, en 2013, le premier pays destinataire des exportations françaises, suivie par l'Allemagne, comme en 2012, d'ailleurs.

L'Union Européenne à quinze représente 84,4% des exportations de médicaments à destination du continent européen, tandis que les dix nouveaux EM, depuis le 1^{er} mai 2004 et les deux nouveaux EM, depuis le 1^{er} janvier 2007 en représentait 9%, en 2013.

La Belgique, l'Allemagne et l'Italie en sont les destinataires privilégiés, puisque les entreprises opérant en France y réalisent 59,9% de leurs exportations vers l'Europe (55,5% en 2012). Puis viennent le Royaume-Uni (7,3%), l'Espagne et la Suisse (respectivement 5,4% et 4,6%). Pour comparaison, en 2012, il venait ensuite, l'Espagne (8,7%), le Royaume-Uni et la Suisse (respectivement 7,3% et 4,6%). L'Espagne a perdu du terrain, à cause de la crise économique qu'elle traverse.

En un an, les exportations n'ont pratiquement pas changé, mis à part l'Espagne. En revanche, les autres pays d'Europe, autres que ceux de l'Europe à quinze, ont augmenté de près de 4%. En 15 ans, les exportations en Europe ont progressé de 8% (la France exportait 53% de ses médicaments vers l'Europe, en 1997). En parallèle, l'Europe s'est élargie accroissant les échanges.

L'ancienneté des relations et la libre circulation des marchandises favorisent les exportations intracommunautaires, malgré les faibles taux de croissance prévus dans les années à venir.

Pour information, au sein de l'Union Européenne, le poids des dépenses de protection sociale dans le PIB s'établit à 29,4% en 2010. La France présente le taux le plus élevé d'Europe (33,8%), suivi par le Danemark, les Pays-Bas, l'Allemagne et la Finlande.

2. L'Afrique, des liens privilégiés

Les exportations vers l'Afrique pour un montant de 2,9 Milliards d'euros, en 2013, progressent de + 9% et représentent 11% du total des exportations ⁷².

C'est un terrain privilégié (du fait des relations historiques) mais les ventes restent faibles par rapport au nombre d'habitants. C'est aussi une stratégie de proximité avec le Maghreb, et avec l'Afrique Francophone. Nous pouvons communiquer en français et nous avons la même culture médicale et pharmaceutique. Cela facilite les échanges.

En 1997, l'Afrique représentait 15% des exportations françaises. En 2013, ce n'est plus que 11%. Mais le nombre de vente est faible par rapport à la quantité de personnes vivant sur ce continent. Le niveau de vie de la population est bas et le pouvoir d'achat faible. C'est sûrement la raison pour laquelle le pourcentage d'exportation française a légèrement diminué, au profit de zones plus intéressantes. Beaucoup d'exportations françaises ont lieu vers le Maghreb, alors que pour le reste de l'Afrique, l'export est marginal. Nous observons des taux de croissance à deux chiffres, entre le Maghreb et le reste de l'Afrique. L'Algérie est le premier marché de l'industrie du médicament français, dans toute la zone Moyen-Orient/Afrique. Tout a commencé il y a une dizaine d'année et la tendance se confirme. « Globalement les marchés africains progressent de 10% à 15% par an, ce qui représente une croissance remarquable en phase avec la dynamique des marchés émergents. « Les estimations tablent sur 20 à 25 Milliards de dollars pour 2015, privé et public confondus » ⁷³, souligne Pierre Savart, responsable des opérations internationales au LEEM.

L'Afrique, au même titre que l'Asie est aujourd'hui un relais de croissance pour les laboratoires pharmaceutiques. Certes, les prix devront être ajustés au marché local, mais ils

pourront être compensés par l'effet volume. Les stratégies orientées vers les maladies infantiles seront privilégiées. En 2030, la première cause de mortalité sur ce continent sera due aux maladies non transmissibles (dépassant les maladies transmissibles, associées aux maladies nutritionnelles et à la mortalité périnatale et maternelle) ⁷³. L'enjeu pour les pays européens est d'exporter leur connaissance sur le sujet.

Les exportations vers l'Afrique Subsaharienne progressent de + 11% pour un montant de 1,82 Milliards. Le Nigéria est le premier client de la France à 198 millions d'euros et une progression de + 39% ⁷².

Les exportations vers l'Afrique francophone se sont élevées à 825 millions d'euros en augmentation de + 7% avec des évolutions contrastées selon les pays, qui s'expliquent par l'accès de plus en plus fréquent, à des financements internationaux pour l'achat de médicaments essentiels, en particulier dans la lutte contre le VIH-SIDA, le paludisme et la tuberculose ou de vaccins ⁷².

Il est à noter l'augmentation des exportations vers le Cameroun qui augmentent, de + 36% à 128 millions d'euros. Le Cameroun est le premier marché de la zone francophone. La République Démocratique du Congo progresse de + 40%, à 95 millions d'euros. Il faut noter des pays en forte progression par rapport en 2012 : la République du Congo à 61 millions d'euros + 22%, le Niger à 50 millions d'euros + 21% et la Guinée à 28 millions d'euros avec une progression de + 11%. Il faut souligner les baisses du Sénégal 67 millions d'euros – 9%, du Burkina Faso 58 millions d'euros – 15%, du Mali 71 millions d'euros – 10% et de la Mauritanie 21 millions d'euros – 10% ⁷².

Les exportations vers le Maghreb d'un montant de 1,07 Milliards d'euros progressent de + 6% avec l'Algérie en augmentation de + 7% à 736 millions d'euros. Il faut également noter l'évolution positive du Maroc de + 6% à 158 millions d'euros et de la baisse de la Tunisie de – 1% à 179 millions d'euros ⁷².

Les exportations vers les autres pays d'Afrique se sont élevées à 999 millions d'euros en progression de + 3%. L'Afrique du Sud, deuxième client après le Nigéria affiche une baisse de – 5%, avec des exportations qui s'élèvent à 193 millions d'euros ⁷².

Avec la transition démographique et épidémiologique en cours sur le continent : les ventes d'antidiabétiques ont connu un boom ces dernières années (le diabète va doubler en vingt ans, passant de 12 à 24 millions de patients). Dans les dix premières ventes du marché privé,

figurent également les anti-inflammatoires, les analgésiques et les antiulcéreux. Les antirétroviraux, les antipaludéens et les traitements contre la tuberculose sont essentiellement fournis par le marché public.

« Certains marchés maghrébins pèsent déjà lourd à l'image du marché algérien, en croissance de plus de 10% par an »⁷³, explique Robert Chu, membre d'IMS Health France. Un développement comparable s'observe au Maroc, dont la consommation a augmenté de 15% en un an (le pays a mis en place un régime universel et obligatoire d'assurance maladie dès 2005). En Afrique subsaharienne, le Bénin et le Togo affichent un taux de croissance de 13%, et le Congo de plus de 16%. En volume, la Côte d'Ivoire et le Sénégal figurent parmi les principaux marchés francophones de la zone.

« Ces dernières années, malgré les soubresauts politiques, il y a eu une vraie tendance au développement des investissements sur le continent. C'est déjà une réalité au Maghreb, même si c'est moins marqué, pour l'instant, en Afrique subsaharienne »⁷³, constate Pierre Savart. Certains pays concentrent l'attention des laboratoires occidentaux, en première ligne, le français Sanofi, premier fournisseur en vaccins et médicaments du continent, où ses investissements vont passer à 120 millions d'euros.

L'Algérie constitue, ces dernières années, le marché le plus dynamique. En terme de consommation médicamenteuse par habitant, elle se classe première en Afrique. Et l'an dernier les investissements étrangers dans le secteur y ont atteint plus de 420 millions de dollars. Les investissements industriels ont également été renforcés au Maroc. En revanche, « peu de pays d'Afrique subsaharienne ont aujourd'hui un marché pharmaceutique de taille suffisante pour justifier un investissement industriel ; il faut donc considérer la pertinence de cet investissement à un niveau régional. Mais une condition préalable doit être remplie : l'harmonisation de la réglementation pharmaceutique en Afrique, permettant une libre circulation des médicaments homologués selon des normes internationales et une lutte efficace contre les médicaments falsifiés »⁷³, estime Pierre Savart.

Pour la consommation de médicaments, les situations restent toutefois très disparates entre des pays structurés en termes de protection sociale, comme l'Algérie, le Maroc, la Tunisie, l'Afrique du Sud, la Namibie et le Rwanda ; d'autres où existe une prise en charge partielle, comme la Côte d'Ivoire ; certains qui commencent à étudier la mise en place d'une Sécurité Sociale, comme le Cameroun ; et ceux où rien de tout cela n'existe, comme le Tchad. Les

Etats membres de l’OMS se sont engagés à réformer les systèmes de financement de la santé, pour atteindre la couverture universelle, mais une poignée de pays africains seulement a franchi le pas de l’assurance maladie obligatoire (AMO*). « À l’origine, celle-ci a été conçue pour une économie formelle et forte, explique Donatien Robé, spécialiste de la protection sociale. C’est d’ailleurs ce qui explique que de nombreux Etats africains, parmi lesquels le Congo, la Côte d’Ivoire, le Burkina, le Sénégal et le Cameroun, ont du mal à amorcer sa mise en œuvre, alors que la promesse a été faite aux populations. Et que d’autres, à l’instar du Mali (où elle a été mise en place en 2010), du Gabon (2008) et de la Mauritanie (2007), peinent à renforcer les capacités de l’AMO »⁷³.

Si la route est encore longue, avant que le Milliard d’habitants que compte l’Afrique, ait accès à une couverture maladie, il existe cependant, une « vraie dynamique du marché pharmaceutique, avec une compétition intensifiée par l’arrivée de concurrents indiens et asiatiques et l’essor de la production locale de génériques. Il va falloir composer avec ces différents paramètres »⁷³, pronostique Pierre Savart. Pour les laboratoires occidentaux, la tâche s’annonce nettement plus complexe, qu’il y a dix ans.

Selon le département Exportation Afrique, de Sanofi France : « Il est important de souligner que notre chiffre d’affaires a été multiplié par dix entre 2000 et 2011. La plupart des groupes pharmaceutiques ont considéré l’Afrique comme un continent d’export, secondaire. À l’inverse, nous avons investi, créé des filiales, des usines, et développé notre production localement »⁷³. Sanofi est présent sur le continent africain depuis plus de 40 ans et demeure le premier partenaire pharmaceutique du continent.

Pour les grands groupes pharmaceutiques, l’objectif est de produire le maximum localement, mais pour les médicaments plus techniques, comme les anticancéreux, les biotechnologies, ils continueront à importer.

En Afrique anglophone, les parts de marchés des laboratoires français sont plus faibles qu’ailleurs. Pour faciliter l’accès au marché des médicaments à des prix abordables, les laboratoires misent sur les génériques. De plus, les très grands groupes, comme Sanofi, n’hésitent pas à mettre en place une politique d’accès aux médicaments, concernant des maladies endémiques, comme la tuberculose, le paludisme, en concevant des prix de médicaments « no profit/no loss ». Le but est de faciliter l’accès aux traitements, afin de

réduire durablement les inégalités en santé et de répondre aux enjeux essentiels en terme de prévention, de formation et d'accès aux soins.

La croissance dans cette zone est la plus importante pour la production française de médicaments, même si dans le futur, les pays africains sont voués à être de plus en plus autonomes, en terme d'approvisionnement. Si les maladies transmissibles ont longtemps été prédominantes sur le continent africain, de plus en plus, nous observons des pathologies chroniques, comme les cancers, le diabète, l'HTA. Les domaines thérapeutiques clés pour l'Afrique sont : les antibiotiques, les antalgiques, les anti-inflammatoires, les antipaludéens et les vitamines.

RANG	PAYS DANS L'ORDRE DECREISSANT DES VALEURS	VALEUR EN 2012	VALEUR EN 2013	% EVOL
1	Algérie	684 235	735 513	7%
2	Tunisie	180 881	179 476	-1%
3	Maroc	148 999	158 138	6%
	TOTAL	1 014 115	1 073 127	5%

Tableau X : Répartition des exportations françaises vers le Maghreb par pays en cumul fixe période janvier à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en milliers d'euros)

Source : LEEM⁷²

RANG	PAYS DANS L'ORDRE DECREISSANT DES VALEURS	VALEUR EN 2012	VALEUR EN 2013	% EVOL
1	Cameroun	94 064	127 721	36
2	Côte d'Ivoire	106 982	100 801	-6
3	RDC	67 640	94 599	40
4	Mali	79 132	70 860	-10
5	Sénégal	73 847	67 218	-9
6	République du Congo	50 031	61 005	22
7	Burkina Faso	67 785	57 839	-15
8	Niger	41 526	50 117	21
9	Bénin	40 963	44 037	8
10	Gabon	42 673	43 624	2
11	Togo	34 085	34 843	2
12	Guinée	25 530	28 328	11
13	Mauritanie	22 952	20 610	-10
14	Tchad	13 544	14 797	9
15	République Centrafricaine	8 045	8 027	0
	TOTAL	768 799	824 426	12%

Tableau XI : Répartition des exportations françaises vers l'Afrique Francophone par pays en cumul fixe période janvier à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en milliers d'euros)

Source : LEEM⁷²

3. L'Asie et le Moyen-Orient : des marchés à fort potentiel dans les années à venir

Les exportations vers l'Asie et l'Océanie pour un montant de 2,7 Milliards d'euros, ont régressé de - 2% et ont représenté 10% du total des exportations ⁷².

Les exportations vers le Moyen-Orient pour un montant de 875 millions d'euros, ont augmenté de + 4% et ont représenté 3% des exportations françaises ⁷².

Les exportations vers l'Asie ont baissé de - 2%, pour un montant de 2,7 Milliards d'euros. Les exportations vers le Japon qui demeure notre premier acheteur dans cette zone, ont baissé de - 8%, à 960 millions d'euros. Les exportations vers la Chine, deuxième client de la zone progressent de + 11%, à 580 millions d'euros ⁷².

Les exportations vers la Corée du Sud poursuivent leur baisse à 86 millions d'euros, en diminution de - 1% ⁷².

Les exportations vers l'Asie du Sud restent en légère hausse avec 136 millions d'euros au Vietnam, avec une augmentation de + 1%, et une très forte baisse à Singapour, à 65 millions d'euros, en baisse de - 43% ⁷².

Les exportations vers l'Asie du Sud-Ouest progressent vers l'Inde à 78 millions d'euros, à + 1%, et on note une augmentation vers le Pakistan, à 42 millions d'euros, en hausse de + 15%.

Les exportations vers l'Océanie concernent essentiellement l'Australie, avec 327 millions d'euros, en baisse de - 1% ⁷².

La forte dynamique enregistrée au Proche et Moyen-Orient depuis plusieurs années, avec des exportations à 875 millions d'euros, est en hausse de + 4%. L'Arabie Saoudite demeure le premier acheteur de la zone, avec un montant de 271 millions d'euros, en hausse de + 9%. Mais depuis 2010, début du Printemps Arabe, les ventes françaises dans cette région du monde ont fléchi. De plus, les situations conflictuelles en Syrie, Liban, Libye, Egypte compliquent les ventes sur ces marchés. Pourtant, malgré ces instabilités politiques, cette région du monde présente un important potentiel pour les investisseurs étrangers. Nul doute que dans les années à venir, ce sera un marché porteur au vu du nombre de personnes vivant dans ces régions (à noter que cette partie aurait aussi pu figurer dans la partie 2, sur l'Afrique).

Les exportations vers l'Iran chutent à 130 millions d'euros, - 15%, et sont en hausse vers l'Égypte, à 127 millions d'euros, à + 3. Les Emirats Arabes Unis augmentent à 143 millions d'euros, soit + 37%, ainsi qu'au Liban, à 78 millions, soit une progression de + 8%. Il faut noter également une baisse de l'Irak, à 64 millions d'euros, soit - 29% , la hausse de l'évolution des exportations vers la Libye, à 60 millions d'euros, soit + 7%, une régression de la Jordanie, à 27 millions d'euros, soit une diminution de - 10%, et une hausse du Koweït, à 25 millions d'euros à + 31% ⁷².

En Asie, le problème majeur est la protection intellectuelle. De plus, ils consomment plutôt en génériques qu'en princeps. L'Inde et la Chine sont en passe de devenir des plateformes majeures de l'industrie pharmaceutique avec un taux de croissance à deux chiffres, le plus fort taux enregistré sur la scène internationale.

L'Inde est aujourd'hui leader dans la production de génériques avec 20% de la production mondiale totale. D'après les études spécialisées et les estimations des experts, d'ici 2020, elle fera partie des dix premiers marchés de vente au monde, avec un marché total estimé à 40 Milliards euros, et un taux de croissance moyen, entre 13 et 15% ³⁴.

Ce marché est dominé par les génériques, dont la croissance est estimée à 17%, en moyenne entre 2011 et 2013, tandis que les produits protégés, par brevet, sont susceptibles de constituer 10% du marché, d'ici 2015. L'industrie pharmaceutique indienne est autosuffisante pour 95 % des formulations, et importe 30% de ses besoins en principes actifs ³⁴.

Le marché des produits pharmaceutiques est tiré par la demande locale grâce à une population de plus d'un Milliard d'habitants, en augmentation constante et par la hausse des revenus de la classe moyenne (100 millions de personnes) ³⁴.

Les laboratoires exportent de plus en plus, 7,5 Milliards d'euros, en 2010-2011 (+ 16,5% par rapport à l'année précédente). En revanche, les importations indiennes sont peu importantes et sont estimées à 926 millions d'euros. C'est une raison pour laquelle la France exporte peu en Inde ³⁴.

Pour son voisin, la Chine, Sanofi a été le premier groupe pharmaceutique à s'y implanter en 1982 et continue encore, aujourd'hui de s'y étendre, de s'y développer et d'y investir, pour répondre à l'évolution des besoins de ces patients. La Chine sera en 2015, le second marché pharmaceutique au monde. La population chinoise, plus nombreuse, vieillit dans un contexte d'urbanisation rapide. Le revenu par habitant augmente au même titre que les classes

moyennes. De tels changements démographiques s'accompagnent d'une augmentation de la prévalence des maladies chroniques et des maladies dites liées au mode de vie, comme le diabète, les maladies cardiaques et le cancer. Pour répondre à cette problématique, le Gouvernement chinois consacre un budget de plus en plus important à la santé. Alors que la Chine n'apparaissait pas dans le tableau des exportations françaises (cf : Tableau VIII), aujourd'hui, elle figure dans le top 10 de nos exportations. Les Chinois ont aujourd'hui accès au Plavix, Aprovel, Taxotere, Depakine. Dans les années à venir, les Chinois achèteront davantage de produits sous brevet, pour les formes galéniques compliquées.

Mais, pour vendre en Chine, comme en Inde d'ailleurs, il faut produire sur place. Début 2013, deux nouvelles usines de fabrication ont été créées en Chine, par Sanofi. Pour Philippe Luscan, sénior Vice-Président de Sanofi, Affaires industrielles : cette obligation « ouvre de nouveaux horizons industriels à Sanofi, en Chine »⁷⁴.

François Hollande, Président de la République Française, le 25 juin 2013, devant les investisseurs chinois, a prononcé : la Chine « a besoin de l'Europe pour un accès aux technologies de demain. Dans la santé, nous avons créé, à l'initiative de la France, un club d'entreprises chinoises et françaises à l'occasion de ma visite à Pékin. Il rassemble des grands groupes et des PME »⁷⁵.

4. L'Amérique ?

Les exportations vers le continent américain s'élèvent à 3,4 Milliards d'euros, en progression de 1% et représentent 13% du total des exportations. S'il n'y a pas de marché aux Etats-Unis, il n'y a pas de marché mondial⁷².

Les exportations vers le premier marché mondial ne représente que 1 863 millions d'euros, en 2013. Elles régressent de - 3% par rapport à 2012. Les exportations vers le Canada baissent également de - 3%, à 348 millions d'euros. Les exportations vers le Mexique progressent de + 21%, à 362 millions d'euros. Le Panama demeure le premier client de l'Amérique Centrale, avec 74 millions d'euros, et une évolution de + 2%. Les exportations vers l'Amérique du Sud se sont élevées à 750 millions d'euros, en hausse de + 6%. Les exportations vers le Brésil augmentent de + 4%, pour atteindre 327 millions d'euros. Le Venezuela, deuxième client de la zone, à 163 millions d'euros, progresse de + 3%⁷².

L'implantation des firmes pharmaceutiques françaises aux Etats-Unis, premier marché mondial, est faible, comparée aux firmes anglaises ou suisses. L'Amérique détient le ratio chiffre d'affaires des filiales à l'étranger, sur exportation des groupes français internationalisés, le plus important (8 en 2009) (Source : INSEE). Les destinations lointaines sont donc privilégiées, pour l'implantation des filiales, en lien avec l'existence de coûts de transports élevés et de barrières tarifaires et non tarifaires (réglementation, normes).

Il est très difficile de percer le marché américain pour un médicament français. Pour qu'un médicament ait le plus de chance de percer ce marché, il doit être très innovant car la concurrence est très rude. Il faut tout d'abord l'enregistrer et obtenir l'homologation par la FDA. Les coûts sont très importants et la distribution, associée à la promotion coûtent aussi très chères. Avant de pouvoir commercialiser un médicament, le coût d'investissement est tellement important que la plupart du temps, seules les Big pharma ont la capacité financière de le faire.

Pour les laboratoires disposant de moins de moyens, pour percer ce marché, la stratégie consiste à s'allier avec un laboratoire américain, par le biais d'accords de licences. Les médicaments sont donc produits sur le sol américain. Quelques usines fabriquent en France et exportent aux Etats-Unis, mais c'est rare (ex : Astra Zeneca).

5. Evolution dans 5 à 10 ans

La plus grosse partie des exportations est tournée vers l'Europe. La France a choisi les facilités réglementaires, et la proximité des marchés. Mais, elle est très en retard sur le marché américain et japonais. La France devrait davantage se tourner vers les marchés à fort potentiel, comme la Chine, l'Amérique Latine.

« Chaque année, reprend Claude Le Pen, il y a de nouveaux pays émergents qui font évoluer leurs systèmes de santé, créent des assurances maladies, publiques ou privées »⁶⁷. C'est plutôt vers ces pays que devrait se tourner la France. En 2012, dans le marché de la santé, nous voyons ainsi rejoindre des pays émergents, tels que l'Algérie, la Colombie, le Nigeria ou l'Arabie Saoudite et ses 30 millions d'habitants, mais, ce sont les laboratoires locaux ou des multinationales locales (ainsi un laboratoire jordanien est très implanté en Algérie) qui contribuent le plus à la croissance, et non l'exportation !

« La croissance viendra du Sud (...), où les besoins sont importants. Si nous voulons y répondre, nous devons nous adapter, modifier le modèle économique habituel de l'industrie. Il

y a les responsabilités des organisations internationales, des Ministères de la Santé des pays ; chacun doit prendre en compte ses responsabilités. L'industrie pharmaceutique travaille sur cette notion de prix différenciés, nous savons que les systèmes de santé d'un certain nombre de pays ne peuvent pas absorber le coût de ces médicaments »⁶⁹, selon le Docteur Robert Sebbag, Vice-Président Accès au médicament chez Sanofi France. Les prochaines années vont probablement s'obscurcir pour les exportations françaises. Un problème pour l'industrie pharmaceutique, c'est la générification. « Les médicaments génériques constituent un outil majeur de régulation des dépenses de médicaments dans la mesure où ils apportent aux patients, le même bénéfice thérapeutique, que leurs médicaments de référence, dans les mêmes conditions de sécurité, mais à un coût significativement moins élevé »⁷⁶. Le princeps d'aujourd'hui, c'est le générique de demain. Aujourd'hui, il existe 1 princeps pour 10 génériques. Dans les années à venir, l'inflation des génériques dans le monde va se poursuivre. Les BRICS auront un meilleur accès aux génériques. Avec l'amélioration des conditions de vie et l'augmentation des classes moyennes, en Chine, certains auront certainement accès aux princeps, mais pas au Brésil, ni en Russie. Les classes moyennes continueront à acheter des génériques, car ils sont moins chers. De plus, la qualité de ces produits va augmenter.

Dans les années à venir, l'exportation va probablement régresser. Les prévisions du LEEM pour 2014, font état d'une baisse comprise entre 5 et 10% des exportations françaises. La population mondiale va consommer de plus en plus en génériques. Dans les cinq années à venir, beaucoup de médicaments vont encore tomber dans le domaine public. La fabrication des génériques est une production locale, par les pays eux-mêmes. Et en plus, la France possède un vieux portefeuille de médicaments.

Une des possibilités pour la France aurait été de produire puis d'exporter des produits issus des biotechnologies. Certes, il y a les vaccins. Mais il y a très peu de sites de fabrication en France. La perte de la productivité en France, se fait au profit de pays plus attractifs, comme l'Irlande, où la main-d'œuvre est moins chère, la fiscalité plus attractive.

Même si les années à venir pour l'exportation ne se présentent pas sous leur meilleur jour, en France, nous disposons d'un savoir-faire dans la fabrication des vaccins. Il serait souhaitable que pour le futur, nous soyons capable de doper l'innovation galénique, fabriquer des biotechnologies, pour produire plus de médicaments innovants.

Pour conclure sur cette partie, les laboratoires ont pris conscience de développer l'exportation, suite à la diminution du CA France. Cela se traduit par une augmentation du volume et du CA export de l'industrie pharmaceutique. Mais réussir à l'international passe par la commercialisation plus importante sur les deux premiers marchés mondiaux (Etats-Unis et Japon) et sur les pays à fort potentiel, pour augmenter son poids économique.

Une économie internationale contrainte et en crise oblige à optimiser les coûts, pour préserver « son économie » et donc sa viabilité.

Les flux export résultent d'un leadership sur les vaccins, les médicaments dérivés du plasma, l'insuline (Lilly, et Novo Nordisk), l'héparine (Sanofi). Le problème : les exportations françaises restent focalisées sur quelques pays d'Europe de l'Ouest, et les Etats-Unis en croissance limitée. Les exportations vers les marchés en plein essor, les pays émergents restent tops faibles (exigence de production locale, problème d'accès au marché, non accréditation des sites français). A contrario, les importations sont en hausse, notamment celles des génériques. A cela s'ajoute, un renouvellement des portefeuilles des molécules chimiques produites ralentit, (peu de lancements attribués à des sites français), tandis que les importations des biotechnologies, en particulier, des anticorps monoclonaux (antinéoplasiques, anti TNF...) croissent fortement. La France devrait utiliser davantage ses atouts : ses sites de production ont la capacité de produire des molécules complexes (vaccins).

Chapitre 3 : L'importation vs l'exportation

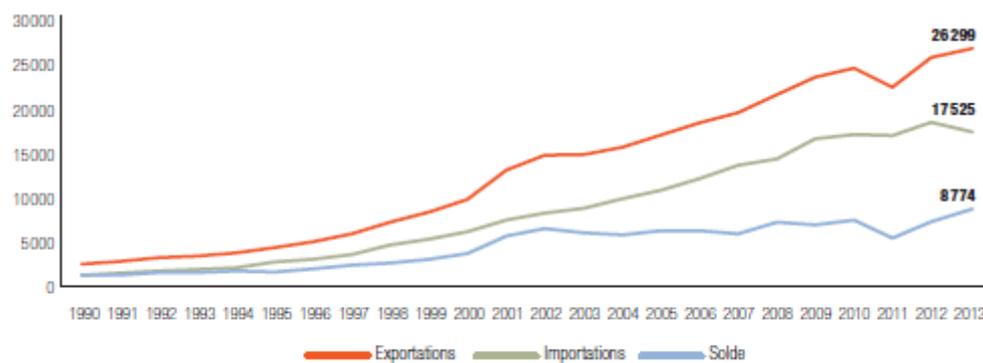
En 2013, l'excédent commercial des médicaments était de 8 774 Milliards d'euros (soit une évolution de + 23%, par rapport à 2012) contre 7 146 Milliards d'euros, en 2012, et 5 300 Milliards d'euros, en 2011 (Source : statistiques douanières) ⁴.

La France affichait 17,5 Milliards d'euros d'importation, en 2013 (Source : LEEM), soit une diminution de 3,8% par rapport à 2012, où elle représentait 18,1 Milliards d'euros de médicaments, en 2012, soit une augmentation de 8,7% par rapport à 2011 ⁴.

Les médicaments représentaient le neuvième excédent commercial de la France en 2011, ils sont devenus le cinquième excédent commercial en 2013. Si nous prenons en compte les variations des soldes entre 2012 et 2013, la pharmacie se place sur la troisième marche du podium, avec une amélioration de + 1,6. La pharmacie figure à la deuxième place, si nous parlons de contribution à l'évolution des exportations en 2013, avec + 0,17%, derrière les produits agricoles (contribution = part dans les exportations en 2012 (6,7 en 2012) x croissance en 2013 (2,5))

(Source : Douanes).

Chiffre d'affaires (millions euros)



(1) Avant 1997, médicaments à usage vétérinaire inclus.

Figure 31 : Evolution des exportations et des importations françaises de médicaments (en millions d'euros) ⁴

Source : Statistiques douanières

Ces importations proviennent principalement des Etats-Unis (18%), d'Allemagne (17%), de Belgique (12%) et de Suisse (8%). Ces importations sont à corréliser avec les exportations. Les pays vers lesquels sont dirigées les exportations de médicaments français, sont les pays où la France importe le plus.

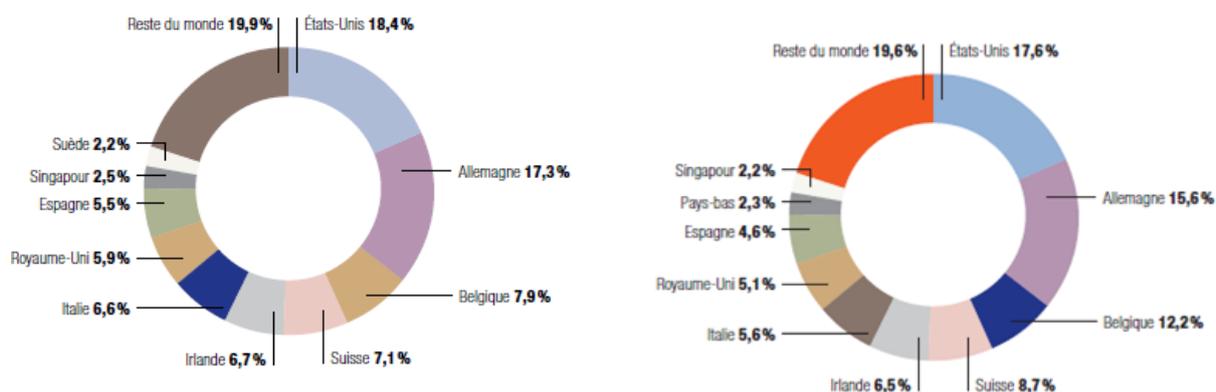


Figure 32 : Répartition des importations françaises de médicaments par zone géographique en 2012 et 2013

Source : Statistiques douanières^{4, 14}

Pour information, le solde global des échanges commerciaux de la France se situe à un niveau très bas en 2013, accusant un déficit de 61 Milliards d’euros. En 2013, les exportations de produits pharmaceutiques ont représenté 6,9% des exportations totales de la France, derrière l’aéronautique/aérospatiale (11,6%). Les produits pharmaceutiques ont représenté 4,9% des importations totales de la France derrière – notamment – les hydrocarbures naturels (10,1%) et les produits de la construction automobile (6,4%).

Alors que sa contribution à l’évolution des importations en 2013 se situe à la 6^{ème} place, avec – 0,24%.

L’importation de biens intermédiaires dope les performances à l’exportation.

Il est de plus en plus nécessaire d’importer pour être en mesure d’exporter et les pays qui exportent le plus sont aussi ceux qui importent le plus. Le « contenu en importations des exportations » représente les importations nécessaires, pour satisfaire la demande d’exportations.

Exportation dans l'industrie pharmaceutique en 2013	
Valeur brute (millions d'euros)	29385
Evolution (en %)	2,20%
Contribution (en %)	0,10%

Importation dans l'industrie pharmaceutique en 2013 :	
Valeur brute (millions d'euros)	24910
Evolution (en %)	- 3,80%
Contribution (en %)	-0,20%

Tableau XII : Les chiffres de l’exportation et de l’importation en France, en 2013

Source : INSEE

A travers ces deux tableaux (cf : tableau XII) concernant l'importation et l'exportation dans l'industrie pharmaceutique, en 2013, nous voyons bien que l'exportation est plus importante que l'importation. Celle-ci est d'ailleurs en régression par rapport à 2012. Ce qui est l'inverse pour les exportations, qui ont continué de progresser.

Les 100 premières entreprises exportatrices	Les 100 premières entreprises importatrices
5. Sanofi Winthrop Industrie	21. Sanofi Winthrop industrie
15. Glaxo Smith Kline Biologicals sa	28. MSD International service bv
16. Lilly France	33. Glaxo Smith Kline Biologicals sa
18. Glaxo Smith Kline trading services ltd	36. Lilly France
23. Les laboratoires Servier	39. Novartis pharma sas
31. Laboratoires Merck Sharp and Dohme Chibr	40. Pfizer export company
38. Sanofi Pasteur	41. Roche
45. Pfizer export company	46. Pfizer pgm
47. Pfizer pgm	58. Pfizer
51. Astrazeneca dunkerque production	59. Glaxo Smith Kline trading services ltd
59. SA Novo Nordisk	60. Eli Lilly export sa
84. Ipsen Pharma	88. Astrazeneca
95. Merial	

Tableau XIII : **Le palmarès des 100 premières entreprises exportatrices et importatrices, dans l'industrie pharmaceutique, en France, en 2013**
Source : lekiosque.finances.gouv.fr et INSEE

Ce palmarès est réalisé par entreprise et non par groupe, et correspond à la nomenclature d'activité, fabrication de préparation pharmaceutique. Quand nous mettons en parallèle, les premiers laboratoires exportateurs en 2013, dans l'industrie pharmaceutique, et ceux importateurs, nous pouvons constater que plus il y a d'exportations, et plus il y a d'importations. Pour pouvoir exporter un médicament, produit fini, un laboratoire, doit aussi importer beaucoup de matières premières. Si nous regardons de plus près la première entité des deux tableaux, Sanofi Winthrop, laboratoire de génériques, celui fait importer beaucoup de matières premières de Chine et d'Inde, mais en échange, exporte beaucoup de médicaments génériques, sous forme de matières premières reconditionnées.

Dans un autre cas, si nous analysons le cas de Sanofi Pasteur, à la 38^{ème} place du classement exportateurs, il ne figure pas dans les 100 premiers importateurs. Sanofi Pasteur fabrique des vaccins pour le monde entier. Les vaccins sont des produits dont les principes actifs nécessitent un processus de fabrication très strict et très contrôlé. Ceux-ci ont de très fortes chances d'être fabriqués en France, ou dans des pays développés.

Années	2010	2011	2012	2013	2013 (%)
Industrie pharmaceutique	31,1	46,9	44,0	38,6	4,1

Tableau XIV : **Répartition sectorielle des investissements directs français à l'étranger en valeur comptable (en Milliards d'euros)**
Source : Banque de France ⁷⁷

Années	2010	2011	2012	2013	2013 (%)
Industrie pharmaceutique	22,3	24,5	27,7	25,3	4,8

Tableau XV : **Répartition sectorielle des investissements directs étrangers en France en valeur comptable (en Milliards d'euros)**
Source : Banque de France ⁷⁷

Jusqu'en 2012, les investissements directs français à l'étranger ou les investissements étrangers en France ont progressé ou stagné. Mais depuis 2013, il y a un décrochage dans les deux cas, mais plus important pour les investissements français à l'étranger. Le secteur de l'industrie pharmaceutique représente une part d'environ 4%, si nous comptabilisons tous les types d'investissements, en France et à l'étranger.

Année	2010	2011	2012	2013
Industrie pharmaceutique	5,8	3,9	3,2	- 1,4

Tableau XVI : **Répartition sectorielle des flux d'investissements directs étrangers en France**
Source : Banque de France ⁷⁷

Année	2010	2011	2012	2013
Industrie pharmaceutique	4,9	12,5	0,2	- 4,5

Tableau XVII : **Répartition annuelle des flux d'investissements directs français à l'étranger**
Source : Banque de France ⁷⁷

2013 est une mauvaise année pour ce qui concerne les flux d'investissements directs étrangers en France et français à l'étranger. Même si les flux d'investissements directs français à l'étranger ont bien plus chuté que les autres (avec - 4,5 par rapport à 2012). Ce qui montre bien la conjoncture difficile de ce secteur en France. Il y a plus de laboratoires étrangers qui investissent en France, que de laboratoires français qui investissent à l'étranger.

Conclusion et perspectives

Patrick Errard, Président du LEEM, considère l'industrie pharmaceutique comme « un levier de croissance en France »⁷⁸. Le ralentissement du marché pharmaceutique français (et européen) a conduit les laboratoires, à d'une part, s'approvisionner en API, dans des endroits moins chers, et d'autre part, obliger les laboratoires pharmaceutiques à commercialiser leurs produits sur plusieurs marchés, pour améliorer la rentabilité.

Dans cette thèse, plusieurs problématiques ont été mises en évidence. Cette conclusion servira, je l'espère, à apporter des pistes possibles, pour demain.

Premièrement, nous avons vu qu'un problème majeur de santé publique se pose à l'échelle mondiale. 80% des sources mondiales en API se concentrent dans deux pays, l'Inde et la Chine. Au passage, cela entraîne d'un côté, une dépendance stratégique, et de l'autre, des tensions d'approvisionnement des MPUP, lorsqu'un problème survient lors de la fabrication. Tout cela conduisant à des ruptures en médicaments de plus en plus fréquentes, une perte de savoir-faire dans les pays développés. En 2013, 100% des pays européens sondés dans l'enquête 2013 du Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne (GPUE*) (représentant 60% des pharmaciens européens), ont déclaré avoir subi des ruptures à l'officine. Pour 66% de ces pays, les situations de rupture se sont aggravées durant l'année 2013 et pour 55%, ces ruptures ont nui à la santé des patients. 99% des hôpitaux européens sondés (représentant 31 Etats) ont subi des ruptures en 2013, concernant, dans 57% des cas, des médicaments génériques, selon l'enquête de l'Association Européenne des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP*)⁷⁹. Lancé en août 2013, en France, dans le cadre d'une phase d'expérimentation, le DP-Ruptures, permet aux professionnels de santé de signaler en temps réel, aux laboratoires, les produits manquants en passant par la plate-forme Internet du dossier pharmaceutique (DP*). Il permet aujourd'hui une meilleure coordination entre les acteurs de la chaîne du médicament, grâce à la mutualisation des informations.

Il pourrait donc être intéressant pour garder une certaine autonomie en Europe et éviter les ruptures d'approvisionnement de permettre **une ré-industrialisation dans l'EEE, pour les API sensibles, et ainsi limiter les ruptures d'approvisionnement, qui empêchent la bonne observance des patients.**

Pour limiter ces ruptures de stocks, il pourrait être envisagé de **disposer en permanence de stocks minimaux**, qui pourraient être utilisés en cas de survenu d'un problème. Ceux-ci

pourraient être gérés par l'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS*).

La coopération entre les EM au sein de l'Europe, a permis de mutualiser les échanges d'informations concernant les sites de fabrication des API, en Chine et en Inde. Nous pourrions imaginer que dans quelques années, les Etats-Unis, l'Australie, le Japon et le Canada, élaborent avec l'UE, des **GMP communs** et réalisent des inspections communes, pour renforcer la sécurisation mondiale de la fabrication des API.

Initialement, la mondialisation du médicament, avait pour but de faire diminuer les coûts de fabrication.

« La qualité est importante, la qualité se paye aussi. Il ne faut pas vouloir des médicaments aux prix les plus bas possibles si derrière se trouvent des médicaments falsifiés, de mauvaise qualité. Nous avons dit aussi que le prix d'un médicament représente l'innovation. Nous avons besoin d'innovation (...). Même dans les pays moins favorisés, l'innovation est importante, que ce soit pour les anticancéreux ou l'hépatite C » ⁶⁹, précise Jean Nève, Président de la Haute Autorité de Santé, en Belgique.

Cela est d'autant plus vrai, aujourd'hui, que des mesures sont prises par les Autorités, pour réduire les coûts de la santé, en France. Il ne faudrait pas que nous nous retrouvions avec des médicaments qui sortent de nos systèmes de distribution habituels, et qui soient falsifiés.

En France, alors que 810 millions d'euros d'économie ont été faits sur le médicament en 2013, le Gouvernement français prévoit 3,5 Milliards d'euros d'économie sur ce même poste d'ici 2017, en diminuant principalement son prix. La crise financière pèse sur la capacité des systèmes de prévoyance des Etats, à financer l'innovation thérapeutique. Il ne faut pas oublier qu'un des enjeux de demain est de trouver le juste équilibre entre contrainte financière et innovation, mais pas à n'importe quel prix.

Prenons l'exemple du Sovaldi (sofosbuvir), inhibiteur nucléotidique de la polymérase du virus de l'hépatite C, qui a obtenu une AMM européenne, suite à une évaluation accélérée par l'EMA, en janvier 2014 (décembre 2013, par la FDA), réservée aux nouveaux médicaments qui présentent un intérêt majeur en matière de santé publique. Pour information, la prévalence de l'hépatite C est beaucoup plus importante dans les pays en développement, que dans les pays riches. Ce nouveau médicament est très efficace, mais si onéreux, que seule une infime minorité de patients y a actuellement accès. Le Sovaldi est vendu aux Etats-Unis, 1 000

dollars par pilule, ce qui porte le coût total du traitement de 12 semaines, à 84 000 dollars, soit 65 000 euros. Le médicament est certes efficace mais son prix paraît quand même excessif. Le prix initialement exigé par Gilead, en France, était de 56 000 euros le traitement (12 semaines) pour un coût maximal de production estimé à 80 euros⁸⁰. En France, il n'y a qu'un acheteur unique et le prix est souvent inférieur aux autres pays d'Europe. De son côté, la Ministre de la Santé, Marisol Touraine, a annoncé que les négociations de prix se feraient pays par pays, mais que les pays européens échangeraient leurs informations pour obtenir une baisse de prix de ce traitement.

A ce prix-là, un collectif associatif (Act Up Paris, Médecins du Monde, SOS Hépatites) estime que « pour pouvoir traiter les 128 000 personnes qui ont un besoin urgent en France, il faudrait déboursier l'équivalent de l'intégralité du budget 2014, de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), soit 7 Milliards d'euros »⁸¹.

Une piste qui pourrait être envisagée, dans les années à venir, serait que pour toutes les AMM européennes, soit **fixer un prix unique européen (en euros)**, qui selon les Etats, pourrait être diminué sous forme de remises négociées, entre les laboratoires et les différents systèmes de prévoyance. Ces remises resteraient propres à chaque Etat et seraient bien sûr confidentielles. Aujourd'hui, les prix des médicaments sont fixés dans une fourchette, par rapport aux prix le plus cher et le plus faible, dans certains pays d'Europe.

Un prix unique en Europe permettrait d'éviter les écarts trop importants, à l'origine des exportations parallèles, qui sont aussi une des causes de ruptures de stock au sein de l'UE. De plus, ces exportations parallèles et distributions parallèles ne profitent ni aux laboratoires (perte de bénéfiques), ni aux payeurs et patients (qui peuvent être en manque de certaines boîtes de médicaments). C'est seulement bénéfique à quelques intermédiaires qui achètent dans un pays moins cher, pour revendre dans un autre, plus cher. En diminuant ces intermédiaires, il sera donc plus facile de gérer les stocks d'un pays.

Un autre problème se pose à travers l'exemple du Sovaldi : c'est le prix de l'innovation thérapeutique. Selon des informations du Parisien⁸², 56 000 euros seraient facturés par patient, pour un coût de fabrication de 200 euros. Pour ce traitement, la posologie recommandée est d'un comprimé dosé à 400 mg, par jour. Soit, sur douze semaines, 84 pilules. Avec le prix demandé par le laboratoire, le comprimé revient à 666 euros. Au moment où le Gouvernement prévoit d'importantes économies sur le poste médicament, cela tombe plutôt mal. Selon ce même journal, le laboratoire veut facturer le Sovaldi 280 fois, son prix de revient. Michel Joli, Président du laboratoire, a indiqué que « le prix de Sovaldi va baisser » et

un prix européen sera déterminé. Mais certes, d'autres frais que ceux de fabrication sont engagés dans la production de ce traitement, citant « l'investissement de la recherche, le nombre de molécules développées et finalement abandonnées ». Pour le laboratoire, il est nécessaire d'avoir un retour sur investissement ⁸³. Les députés ont estimé que si d'ici deux ans, 60 000 patients bénéficient du traitement : cela coûterait 4,8 Milliards d'euros à la Sécurité Sociale. Gérard Bapt, Parlementaire qualifie le Sovaldi de « médicament financier » ⁸⁴. A l'avenir, il serait intéressant que les laboratoires pharmaceutiques soient **plus transparents, en terme de bénéfices réels et de marges, pour chaque médicament, dans le pays où il est commercialisé**. Dans un futur proche, d'autres médicaments innovants, comme le Sovaldi, vont rentrer sur le marché. Il paraît inenvisageable, à l'heure où des économies sont à faire, que certaines molécules, représentent la majorité des dépenses de l'Assurance Maladie. Et en même temps, l'innovation est fondamentale dans l'industrie pharmaceutique. Elle est son essence même, et sans elle, le risque est grand d'assister à une relecture des pathologies, avec des Me Too, produits à des prix dérisoires, en Chine et qui n'apporteront rien d'innovant. Il faut **payer l'innovation, à sa juste valeur et à un juste prix**. Il faut donner l'envie aux laboratoires de continuer à innover, et ne pas donner l'envie de produire des génériques, qui n'apportent rien de nouveau aux patients, mais qui permettent seulement de faire baisser les prix. Nous pourrions imaginer que soit versée **une prime pour l'innovation** (dont le montant pourrait être fonction de la population cible, des autres thérapeutiques sur le marché), aux laboratoires qui justifieraient d'un médicament ayant reçu une ASMR I ou II. Cela encouragerait à développer de nouvelles thérapeutiques. De même, qu'à l'heure où une plus grande transparence est demandée sur les liens entre les laboratoires et les organismes publics, il serait intéressant **d'améliorer la transparence sur les marges des laboratoires**. Ces derniers devraient certainement **être plus transparents sur leurs coûts de production, leurs coûts de R&D, leurs prix de transfert, servant à fabriquer et commercialiser un médicament**. Nous pourrions imaginer, dans un second temps, que le prix d'un médicament soit fixé en fonction aussi de ces paramètres, associés à ceux qui existent déjà, actuellement.

Un des droits le plus élémentaire de l'Homme, est peut-être celui d'être en bonne santé. Les inégalités de santé s'inscrivent dans le sillage des inégalités économiques et sociales. Pour une grande partie de la population mondiale, il existe bien un problème d'accès aux traitements et de prix du médicament, même s'il n'y a pas que cela. Au-delà de la question du

prix, l'accès au marché, est un vrai problème, même si ce ne sont pas les mêmes problématiques, entre les pays du Nord et ceux du Sud.

« La bonne santé de la population est le corollaire de la bonne santé économique », propos du Ministre de la Santé de Madagascar ⁶⁹. Les systèmes d'Assurance-Maladie et de protection sociale se mettent en place trop lentement et inégalement d'une région à l'autre. La « couverture sanitaire universelle » serait utile aux populations pauvres. Il faudrait privilégier certaines pathologies nationales, mais aussi la prévention. Avant cette prise en charge médicale et notamment médicamenteuse, il y a d'importants enjeux de prévention et de développement des politiques de santé. **La prise en charge des maladies non transmissibles passe en premier lieu par la mise en place de systèmes d'Assurance Maladie.** L'OMS considère que près de 100 millions de personnes tombent dans la pauvreté à cause des frais médicaux. Aider les pays en développement à mettre en place des systèmes d'Assurance Maladie, pour mieux les protéger est un des enjeux de demain.

L'accès aux médicaments est toujours très compliqué, dans les pays du Sud. Pendant de nombreuses années, les maladies infectieuses étaient le problème majeur. Une partie du financement des médicaments pour traiter ces pathologies provenait de partenariat privé. Mais depuis quelques années, des maladies chroniques, telles que les problèmes cardio-vasculaires, les cancers, sont devenues un problème de santé commun Nord-Sud. Ce problème majeur des pays du Nord, touche encore plus les pays du Sud. Le mode de vie, l'environnement, font apparaître de nouvelles maladies. Une coopération internationale pourrait permettre d'éviter que ne se creuse un fossé trop important. Avec les maladies chroniques, la couverture santé universelle et son financement deviennent nécessaires.

Selon Robert Sebbag, Vice-Président Market Acces, chez Sanofi France, « le problème se pose et se posera encore sur l'hépatite C. (...) ce problème qui est réel. Nous avons aujourd'hui des médicaments extrêmement innovants qui guérissent (...). Mais cela a nécessité une recherche intensive, des développements qui ont coûté chers, très chers et le coût ne peut être absorbé dans un certain nombre de pays. Une réflexion doit avoir lieu, pour monter un certain nombre d'aides pour y avoir accès et pas seulement dans les pays développés, mais aussi dans les pays qui n'ont pas un budget capable d'absorber leurs coûts. C'est une vraie question et au sein des grandes entreprises pharmaceutiques, il y a plus qu'une réflexion. Des actions sont mises en œuvre pour faciliter cet accès à l'innovation et aux médicaments effectivement chers » ⁶⁹.

Pour répondre à ce problème, le Vice-Président exécutif de Gilead, Greg Alton, a déclaré « le grand changement, c'est que nous mettons ce traitement (Sovaldi) à disposition de millions de gens dans le monde ». Le génériqueur Mylan, a obtenu de Gilead les droits non exclusifs de fabrication et de distribution du sofosbuvir. Les sept fabricants sont basés en Inde. Gilead estime que le Sovaldi sera accessible en Inde pour 300 dollars par mois, un niveau de prix qui servira de « référence » pour les autres pays. Cette autorisation est valable pour 91 pays en développement, où vivent plus de 100 millions de personnes contaminées par le virus de l'hépatite C (soit 54% des personnes touchées, dans le monde) ⁸⁵.

En mettant en place ce type de mesure, les laboratoires Gilead limiteront la contrefaçon en Inde et en Chine. Il serait intéressant aussi, de créer des **consensus mondiaux pour la protection intellectuelle des molécules brevetées, respectés par tous les pays**, y compris la Chine et l'Inde. Cela pourrait être mis en place en renforçant la réglementation et en prenant des mesures incitatives.

Le problème de l'accès aux médicaments est extrêmement important. « L'accès dépend de plusieurs choses. Il dépend bien sûr des circuits de distribution, mais il dépend surtout du prix », propos de Robert Sebbag ⁶⁹. Pour les pays dit « pauvres », **il pourrait être possible d'installer des politiques de prix différenciés en fonction des ressources des pays**. Pour les maladies non transmissibles, contrairement aux maladies transmissibles, il n'existe pas de fonds mondiaux.

En revanche, un article du Monde alertait sur le fait qu'à « vouloir faire converger les objectifs de développement avec ceux du développement « durable » pour le monde d'après 2015, nous prenons le risque de ne nous intéresser qu'aux enjeux mondiaux communs, et de négliger une nouvelle fois les Etats fragiles et les populations les plus vulnérables. Les priorités, pour ceux-ci, sont plutôt l'éducation des filles, les maladies tropicales ignorées, la santé des femmes enceintes et les capacités institutionnelles à élaborer et à gérer des politiques complexes » ⁸⁶.

Nous avons commencé cette thèse par un état des lieux de ce qui se passe en France. Nous finirons maintenant en évoquant rapidement les problèmes spécifiques de l'Hexagone qui ont été soulevés, et nous essayerons de réfléchir aux solutions.

Pour faire face au faible taux de croissance dans notre pays, la mondialisation et la libéralisation des échanges peut en être un des moteurs. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique exporte plus de la moitié de ce qu'elle produit en France, chaque année. Mais la majorité de nos exportations se fait au sein de l'Europe, grâce à la libre circulation des biens et des marchandises. En revanche, les pays émergents représentés par les BRICS ont fait passer le marché mondial pharmaceutique, d'un monde tripolaire (Amérique du Nord, Japon, Europe), à un monde quadripolaire, où le quatrième partenaire réalise aujourd'hui la plus forte croissance. Ces derniers enregistrent des taux de croissance, qui font rêver les pays développés (plus de 10% par an). Pour rechercher la croissance qui fait maintenant défaut dans l'Hexagone, les laboratoires français se tournent davantage vers ces nouveaux partenaires économiques. Mais le problème principal auquel risque de se confronter l'industrie pharmaceutique, dans les prochaines années, c'est l'érosion de l'exportation au profit de l'augmentation de la consommation en génériques, un peu partout dans le monde. Dans ces conditions, les exportations françaises de médicaments risquent de diminuer progressivement. Certes, la population des pays émergents accède de plus en plus au niveau des classes moyennes. Mais la plupart du temps, elles n'ont absolument pas les moyens de consommer en médicaments princeps, beaucoup trop chers (mis à part, peut être une petite partie de la population chinoise). De plus, les systèmes d'assurance santé sont encore très faibles dans ces pays. Les pays en développement veulent améliorer l'accès aux traitements et la prise en charge des maladies.

Tout d'abord, les baisses de prix en France, ont un impact sur la compétitivité de notre industrie pharmaceutique. Pour le LEEM, ce plan risque « d'assécher définitivement les considérables effets d'entraînement économique de ce secteur sur l'ensemble de l'économie du pays »²³. Un secteur pourtant en « récession économique sur son marché remboursable, étranglé par la fiscalité générale et sectorielle la plus lourde d'Europe »²³. Ajouté à cela, les prévisions des croissances dans les pays développés sont très faibles.

Certes, l'industrie pharmaceutique est encore bien portante en France, mais son avenir risque de s'assombrir. Selon des études réalisés par les cabinets Arthur D. Little et Roland Berger, ils constatent un « vieillissement » du parc industriel. 810 millions d'euros ont été investis dans

les 224 sites pharmaceutiques français en 2013, c'est 120 millions de moins qu'en 2010. Comme le souligne les consultants d'Arthur D. Little, « la majeure partie de ces investissements (60%) a été réalisée sur des sites de production de médicaments chimiques, produits souvent matures et exposés à court ou moyen terme à la concurrence des génériques »⁸⁶. En rendant la fiscalité plus attractive, nous pourrions augmenter les investissements en France (comme c'est le cas en Irlande). Un autre problème se pose en France, « plus de deux tiers des sites implantés en France ne sont pas homologués pour exporter vers les Etats-Unis, pourtant le premier marché mondial »⁸⁶. Il pourrait être envisagé des partenariats avec les Etats-Unis, pour obtenir une meilleure homologation, des sites français.

Concernant l'innovation thérapeutique, les biotechnologies, qui sont les médicaments les plus rentables aujourd'hui, la France est en retard sur ses concurrents européens. L'Hexagone ne produit que 3% des anticorps monoclonaux qu'elle consomme. Comme l'explique l'étude de Roland Berger, la France « est en forte difficulté pour capturer les lancements de médicaments et assurer le renouvellement de son activité industrielle »⁸⁶. Sur les 130 nouvelles molécules autorisées en Europe entre 2012 et 2014, seulement 8 seront produites en France. En revanche, l'Allemagne en produira 32, le Royaume-Uni 28, l'Irlande 13, de même que l'Italie. De plus, il n'y a aucune flexibilité sur le marché du travail, ce qui rend le cadre défavorable et effraie les investisseurs.

Autre sujet pessimiste, la France attire de moins en moins d'investissements d'année en année.

Selon Patrick Desbiens, Président France du laboratoire GlaxoSmithKline, son groupe a investi depuis deux ans, 1 Milliard d'euros dans ses sites au Royaume-Uni, mais il avait d'emblée écarté la France de ses « candidats » pour une nouvelle usine. D'autres pays, comme Singapour, deviennent aussi de sérieux concurrents et multiplient les dispositifs pour attirer la recherche et la fabrication sur leurs territoires²⁰.

La majorité des Big pharmas ont des usines de production en France, mais, les décisions de produire en France « échappent très souvent aux responsables de sites », rappelle le LEEM. « Or, vu des sièges internationaux, la complexité et l'imprévisibilité du système français ne sont pas contrebalancées par une perception plus fine des atouts français, et sont souvent jugées dissuasives »⁸⁶.

Les usines françaises ne produisent plus que des médicaments anciens. Aujourd'hui, certains médicaments sont exportés vers les pays émergents, mais dans les années à venir, ces derniers produiront eux-mêmes leurs génériques. Tout cela laisse à penser que les exportations françaises risquent de diminuer. Seul point positif, les vaccins, depuis 2006, plus d'1,7 Milliard d'euros ont été investis dans ce domaine par le français Sanofi (dans les sites de Marcy l'Etoile, Val-de-Reuil, et Neuville-sur-Saône) et le britannique GSK (Saint-Amand-les-Eaux).

Les remèdes proposés par les auteurs des études précédentes sont de **rendre la France fiscalement plus attractive, avec une amélioration des conditions d'accès au marché, pour les molécules innovantes** (davantage de visibilité sur l'évolution des prix, et une plus grande protection) et d'attribuer au médicament, un prix tenant compte de son origine pour encourager la production locale. Pour préserver les usines françaises, le Directeur de GSK **propose lui aussi de lier le prix d'un médicament à son lieu de production**. Il demande au Gouvernement d'accorder un tarif et de le garantir pendant tant d'années, avec comme contrepartie, l'engagement de produire et d'investir en France.

Un des points à ne pas négliger, c'est que la recherche et l'innovation sont extrêmement importantes. Ce sont les médicaments de demain. Comme le dit Jean Nève, « dans l'argent du médicament, il y a bien plus que la petite pilule que l'on avale »⁶⁹. L'innovation a un coût, et ce coût est de plus en plus important (plus d'un Milliard d'euros, aujourd'hui). Pour financer cette recherche majoritairement privée, les laboratoires utilisent les prix de transfert sur la matière première achetée en Chine et en Inde et localisent la création de valeur, dans les pays développés, zone de reconditionnement des MPUP, en médicaments. Mais d'un autre côté, dans un contexte de très faible croissance dans les pays développés, il sort sur le marché peu de nouveaux médicaments qui coûtent de plus en plus chers. En effet, ils sont de plus en plus difficiles à financer. « Il faut pouvoir évaluer ce que la recherche sort comme nouveaux médicaments et c'est vrai que c'est extrêmement cher »⁶⁹, note le Professeur Louis Loutan, Président du Geneve Health Forum.

Pour répondre à cette problématique, la France à décider de réduire le temps pour débiter la commercialisation d'un nouveau produit innovant, dans certains cas. Ce qui permet aux patients d'accéder plus rapidement à l'innovation et de recueillir des données médicales « en vie réelle », utilisées ensuite pour discuter du prix et l'ajuster aux résultats obtenus. Cela peut

être une très belle opportunité pour les laboratoires qui commercialisent ces nouvelles molécules : ils ont un retour sur investissement plus rapide et une plus grande durée de protection, par le brevet.

Pour finir, renforcer les partenariats Autorités et professionnels de santé, pour améliorer l'environnement réglementaire et l'accès aux médicaments de qualité, est un enjeu pour demain. Une bonne réglementation, suivie par tout le monde, permettrait d'améliorer les échanges.

La couverture médicale universelle est aujourd'hui une priorité pour les pays en développement, mais qui doit aussi être sauvegardée dans les pays du Nord (à l'heure où des économies importantes sont réalisées, un peu partout). Il est évident que pour tout pays (Nord ou Sud), il est indispensable que les échanges entre l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics et les responsables politiques aient lieu dans de bonnes conditions. De même que le retour sur investissement, dans des proportions raisonnables, pour les laboratoires est obligatoire, pour que le système économique fonctionne. L'industrie du médicament est souvent critiquée. Certes, il est vrai que les bénéfices sur certains médicaments sont importants. Mais les industriels sont aussi conscients que les pays du Sud consomment majoritairement des génériques, beaucoup moins chers que les princeps. Et qu'avec les prix différenciés, les laboratoires sont prêts à diminuer le prix de certains princeps, pour les pays moins développés. Il faut surtout retenir que les prix des médicaments doivent être négociés entre les deux parties. Le dialogue industrie pharmaceutique/responsable politique est extrêmement important. Tout le monde y sera gagnant. De même, qu'un **travail de bénéfices/coût/efficacité est important**.

Comme le dit le Professeur Louis Loutan, « on ne peut pas avoir des coûts qui crèvent le plafond, en même temps les gens doivent être rémunérés, ou alors on arrivera à un système à l'américaine où, avant de prescrire une IRM ou un CatScan, vous devez avoir le OK de l'assurance... Et la personne qui vous donne ce OK est une infirmière qui est 10 fois moins compétente que vous, parce qu'il n'y a plus de confiance entre les partenaires – et cela c'est la fin d'un système. Et ce système, à la sortie, n'est pas meilleur marché »⁶⁹.

Dans ce contexte, les laboratoires ont cinq domaines sur lesquels se focaliser dans les années à venir : les marchés émergents, la définition de la « valeur » des produits, les génériques, les nouveaux modèles commerciaux, la question des déremboursements (et son corollaire : comment s’y préparer).

Pour information : en France, le CEPS et le laboratoire Gilead sont convenus du prix du Sovaldi. Par Arrêté du 18 novembre 2014, le prix de Sovaldi a été fixé à 13 667 euros PFHT par boîte de 28 comprimés, soit 41 000 euros pour trois mois de traitement. « Il s’agit du prix le plus bas d’Europe », souligne le Ministère de la Santé. Compte tenu du nombre de patients potentiellement pris en charge (la population cible est estimée à 130 000 selon l’avis de la Commission de la Transparence, de la HAS), des réductions supplémentaires liées aux ventes prévisionnelles (en volume) ont été obtenues. Un contrat à la performance oblige au versement de remises en cas d’échec du traitement. Par ailleurs, le PLFSS 2015 instaure un mécanisme de régulation pour faire supporter au laboratoire le dépassement des dépenses consacrées aux traitements, dès lors que ceux-ci dépasseront un certain volume ⁸⁷.

Bibliographie

[1] Institute of Medicine, « America's vital interest in global health : Protecting our people, enhancing our economy, and advancing our international interests », Washington DC, 1997.

[2] Dominique Kerouedan, « La sollicitude intéressée des grandes puissances - Comment la santé est devenue un enjeu géopolitique », juillet 2013, www.lemonde.fr, consulté le 2 mai 2014.

[3] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), « Financing global health 2012 : The end of the golden age ? », Seattle, février 2013.

[4] LEEM, Bilan économique édition 2014, www.leem.org, consulté le 16 septembre 2014.

[5] Philippe Cavalié et Alia Djeraba, ANSM, « Analyses des ventes de médicaments en France en 2013 », juin 2014, www.ansm.sante.fr, consulté le 2 juillet 2014.

[6] Dominique Giorgi et Christian Lajoux, Accord Cadre du 5 décembre 2012 entre le Comité Economique des Produits de Santé et les entreprises du médicament (LEEM), www.sante.gouv.fr, consulté le 5 janvier 2014.

[7] Marta Falconi, « Novartis CEO : Beyond sellings pills », The Wall Street Journal, le 1^{er} janvier 2013, www.wsj.com, consulté le 12 mai 2013.

[8] Dunod Editeur, « Le médicament n'est pas un produit comme les autres ! », septembre 2012, www.mercator-publicitor.fr, consulté le 12 mai 2013.

[9] Rapport établi par Vincent Linsky et all., Propositions pour la maîtrise de l'ONDAM 2013-2017, juin 2012, www.igas.gouv.fr, consulté le 25 novembre 2013.

[10] Pierre Moscovici, Marisol Touraine et Arnaud Montebourg, Lettre d'orientation des ministres adressés au Président de la République, Paris, le 2 avril 2013, www.sante.gouv.fr, consulté le 5 janvier 2014.

[11] Avec Reuters, « Chute du Marché pharmaceutique », le 19 mars 2013, www.lefigaro.fr, consulté le 5 janvier 2014.

[12] Gaëlle Fleitour, « L'irrésistible déclin de l'industrie pharmaceutique en France », le 19 mars 2013, www.usinenouvelle.com, consulté le 5 janvier 2013.

[13] IMS Health, « Le Marché pharmaceutique dans le monde et en France : bilan 2011 et Perspectives », conférence de presse du 29 mars 2012, www.lafnim.com, consulté le 12 mai 2013.

[14] LEEM, Bilan économique édition 2013, www.leem.org, consulté le 8 juillet 2013.

[15] LEEM, Bilan économique édition 2012, www.leem.org, consulté le 8 juillet 2013.

[16] Loic Venance avec AFP, « La consommation de médicaments reste importante, malgré un recul global du marché », le 10 juillet 2013, www.lexpress.fr, consulté le 15 mai 2014.

[17] Communiqué de Presse du LEEM, « Le LEEM dénonce un PLFSS incohérent avec la politique industrielle du gouvernement », le 26 septembre 2013, www.leem.org, consulté le 15 mai 2014.

[18] Philippe Cavalié et Alia Djeraba, ANSM, « Analyses des ventes de médicaments en France en 2012 », juillet 2013, www.ansm.sante.fr, consulté le 20 septembre 2014.

[19] Communiqué de presse du LEEM, G5 Santé, LIR, Agipharm, GEMME, AFIPA, « PLFSS 2014 : les industriels du médicament alertent le Gouvernement », le 17 septembre 2013, www.leem.org, consulté le 23 septembre 2014.

[20] Chloé Hecketsweiler, « Il faut établir un lien entre le prix d'un médicament et son lieu de production », le 13 octobre 2014, www.lemonde.fr, consulté le 13 octobre 2014.

[21] Armelle Bohineust, « Poussée de fièvre du secteur pharmaceutique, le 1^{er} juillet 2013, www.lefigaro.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[22] Jean-Marie Colombani, « Toutes les vertus du pacte », Direct Matin, le 24 février 2014, p.3.

[23] Communiqué de presse du LEEM, « Le médicament, cible quasi-exclusive des mesures de rigueur – Marisol Touraine hypothèque l'investissement et la relance économique par les industries de santé », le 25 avril 2014, www.leem.org, consulté le 22 septembre 2014.

[24] Mélanie Mazière, « Plan d'économies sur le médicament : les conséquences seront lourdes selon le LEEM », le 28 avril 2014, www.lequotidiendupharmacien.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[25] Compte rendu de l'Académie de Pharmacie, « Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé Publique », le 20 avril 2011, www.acadpharm.org, consulté le 14 juillet 2013.

[26] EMA, Regulatory and procedural guideline 2009, www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documents/publication_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004706.pdf, consulté le 22 septembre 2014.

[27] David Simonnet, « 2^{ème} Colloque National des acheteurs de l'Industrie pharmaceutique – API : se positionner dans la nouvelle réglementation européenne de 2013 », le 10 juillet 2013, www.acheteurs-industrie-pharmaceutique.com, consulté le 20 septembre 2013.

[28] Dorothée IMBAUD, Dr sylvain PICARD et all. pour l'IGAS, Rapport n° RM2012-115P : « Evaluation de la politique française des médicaments génériques », septembre 2012, www.igas.gouv.fr, consulté le 15 novembre 2013.

[29] Compte rendu de l'Académie de Pharmacie, « Médicaments : Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement », le 20 mars 2013, www.acadpharm.org, consulté le 15 mai 2013.

[30] TF1 News, « Les génériques seraient plus contrôlés que les médicaments d'origine », le 10 décembre 2012, www.lci.tf1.fr, consulté le 15 mai 2013.

[31] La rédaction d'Allodocteurs (Magazine de la Santé, France 5), « Médicaments : la France trop dépendante de l'Asie », le 7 novembre 2012, www.allodocteurs.fr, consulté le 15 mai 2013.

[32] Stéphanie Benz, « Menaces sur la sécurité de nos médicaments », le 8 novembre 2012, www.lexpress.fr, consulté le 15 mai 2013.

[33] Jean Jacques Cristofari, « Dominique Maraninchi, directeur de l'ANSM : « La production des matières premières pharmaceutiques mérite d'être remise en question », le 4 mai 2012, www.pharmanalyses.fr, consulté le 15 mai 2013.

[34] Marianne SEVEN pour UbiFrance, Fiche Marché : le secteur pharmaceutique en Inde, le 22 mars 2012, www.pharmanalyses.fr, consulté le 15 mai 2013.

[35] CCCMHPIE, Chamber of commerce for import and export of medicine and health products, www.cccmhpie.org, consulté le 15 mai 2013.

[36] ANSM, Bonnes Pratiques de Fabrication, B.O. n° 2014/1 bis, www.ansm.sante.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[37] Hélène Rouquette-Valeins, « Médicaments : notre santé dépend aussi de la Chine », le 31 mars 2013, www.sudouest.fr, consulté le 22 septembre 2014

[38] Kent Woods pour MHRA, « Importation of Active Substances under the Falsified Medicines Directive », 9 – 11 septembre 2013, compte rendu fourni par l'ANSM.

[39] Rapport de l'Académie de Pharmacie, « Médicaments génériques », le 5 décembre 2012, www.acadpharm.org, consulté le 2 décembre 2013.

[40] Bertrand Perrin et Mickael Le Bihan pour l'ANSM, « Mise en œuvre de la directive 2011/62/UE concernant l'importation des substances actives », le 25 octobre 2013, www.ansm.sante.fr/Activites/Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP, consulté le 22 septembre 2014.

[41] Les cahiers de l'Ordre National des Pharmaciens, « La qualité de la chaîne du médicament à l'heure de la mondialisation - des rumeurs à l'information », le 25 octobre 2013, www.ordre.pharmacien.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[42] European Commission, Notice to applicants, Medicinal Products for human use, Presentation of the content of the dossier, EU 2008 Vol. 2B, www.ec.europa.eu, consulté le 22 septembre 2014.

[43] Journal Officiel de l'Union Européenne, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.douri=OJ:L:2011:174:0074:0087:FR:PDF>, consulté le 22 septembre 2014.

[44] The International Pharmaceutical Excipients Council, The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline 2006, [www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006\(1\).pdf](http://www.ipec-europe.org/UPLOADS/IPEC_PQG_GMP_Guide_2006(1).pdf), consulté le 22 septembre 2014.

[45] Conseil de l'Europe, « Contrefaçon de produits médicaux (MEDICRIME) », www.coe.int/medicrime, consulté le 15 octobre 2014.

[46] OCDE, Documents de l'OCDE du 11 juin 2013, www.observateurocde.org, consulté le 22 septembre 2014.

[47] Jean Gilles Mbianga, Université Paris-Dauphine, « Réalités économique et financière des prix de transfert des firmes pharmaceutiques », www.193.51.90.226/cahiers/transpha.htm, consulté le 22 septembre 2014.

[48] Ministère des Finances et des Comptes Publics, Documentation sur les prix de transfert, le 30 mai 2013, www.impots.gouv.fr/documentation/prix_transfert/entrep1.htm, consulté le 22 septembre 2014.

[49] OCDE, Principes applicables en matière de prix de transfert à l'intention des multinationales et des administrations fiscales, Paris, les Editions de l'OCDE, 2010, 371p.

[50] N. Colin, N. Mason-Schuler et all., Inspection Générale des Finances, note n°2012-M-032-03 : « Mission de comparaisons internationales sur la lutte contre l'évasion fiscale via les échanges économiques et financiers intra-groupe », mars 2013, www.economie.gouv.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[51] Khadija Masmoudi, « Industrie pharmaceutique : la concurrence épingle les profits déguisés », le 1^{er} novembre 2011, www.leconomiste.com, consulté le 22 septembre 2014.

[52] Louis Marin, « Les prix de cession : petit jeu pour grandes entreprises », janvier 1996, www.alternatives-economiques.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[53] Chloé Hocketweiler et Pascale Santi, « Médicaments : épidémies de pénuries », le 25 novembre 2013, www.lemonde.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[54] Anne Prigent, « Médicaments : quand la pénurie menace », le 11 novembre 2013, www.lefigaro.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[55] Jack Petroussenko, « La guerre économique du médicament est déclarée », le 27 mars 2013, www.forumpourlafrance.net, consulté le 22 septembre 2014.

[56] Council of the European Union, Note of Council of the European Union: "Information from the Luxembourg and French delegations 084688/EU XXIV.GP", Bruxelles, le 13 juin 2012, www.coe.int, consulté le 22 septembre 2014.

[57] David Simonnet, « Il faut un choc d'offre industrielle », le 22 août 2012, www.lesechos.fr, consulté le 22 septembre 2014.

[58] Amandine Ascensio, « Sapelem investit 2 millions d'euros dans une nouvelle usine », le 20 juillet 2012, www.usinenouvelle.com, consulté le 22 septembre 2014.

[59] Industrie et technologie de santé, Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS), Comité Stratégique de filière Industrie et Technologies de santé (CSIT), « Mesures stratégiques pour une industrie responsable, innovante et compétitive contribuant au progrès

thérapeutique, à la sécurité sanitaire, à l'économie nationale et à l'emploi en France », le 5 juillet 2013, www.sante.gouv.fr, consulté le 2 octobre 2014.

[60] ANSM, DAJR Pôle Importation, Exportation et qualification des produits de santé, Avis aux demandeurs relatif aux déclarations et certificats d'exportation de médicaments à usage humain, septembre 2014 (documents fournis par l'ANSM), disponible sur www.ansm.sante.fr

[61] ANSM, DAJR Pôle Importation, Exportation et qualification des produits de santé, Avis aux demandeurs relatif aux déclarations et certificats d'exportation de médicaments à usage humain, octobre 2013 (document fourni par l'ANSM), disponible sur www.ansm.sante.fr.

[62] ANSM, DP3 Pôle stupéfiants et psychotropes, Notice Explicative de l'avis aux industriels relatif à la déclaration annuelle pour les stupéfiants et les psychotropes prévue aux articles R. 5132-83, R. 5132-93, R. 5132-93, R. 5132-94, R. 5132-27 et R. 5132-96 du CSP, mai 2012, www.ansm.sante.fr, consulté le 2 octobre 2014.

[63] IMS Health, Etude réalisée pour le LEEM, « Prix européens des produits nouvellement inscrits en France depuis Janvier 2008 », novembre 2012, www.leem.org, consulté le 2 octobre 2014.

[64] La Rédaction du Figaro avec AFP, « Pharmacie : le marché mondial va croître », le 14 mars 2014, www.lefigaro.fr, consulté le 15 octobre 2014.

[65] Christophe Delenta, L'export dans l'industrie pharmaceutique en France, 1999, p.106 thèse de Docteur en pharmacie, filière industrie, Université Paris Descartes, Paris 5, n° 1999PA05P070.

[66] Jean-Jacques Cristofari, « Pharma mondiale : des croissances inégales », 2013, www.marketing-sante-guide.fr, consulté le 10 octobre 2014.

[67] Denis Briquet, Compte rendu du débat du 22 mai 2013, les rendez-vous de la FNIM (Fédération Nationale de l'Information Médicale), « Le Marché mondial de l'industrie pharmaceutique : Analyse et Perspectives », www.lafnim.com, consulté le 10 octobre 2014.

[68] Jean-Jacques Cristofari, « Pharma mondiale : le salut des big pharma passe par l'Asie », le 27 juin 2011, www.pharmanalyses.fr, consulté le 10 octobre 2014.

[69] Synthèse des rencontres organisées par le LEEM, avec les délégations des pays francophones en partenariat avec l'Organisation Internationale de la Francophonie, 16^{ème} Rencontres Francophones de la Santé – La Lutte contre les maladies non transmissibles : une responsabilité partagée, Genève, le 18 mai 2014 (document fourni par le LEEM).

[70] L'Economie du médicament par le LEEM, « Panorama d'une filière d'excellence : les industries et technologies de santé », d'après les données du contrat d'étude prospective des industries de santé 2012, le 5 juillet 2013, www.leem.org, consulté le 10 octobre 2014.

[71] Communiqué de presse du Ministère du Commerce Extérieur, Résultats du Commerce extérieur en 2013 : un déficit en baisse de 6 milliards d'euros, Paris, le 7 février 2014, www.commerce-exterieur.gouv.fr, consulté le 30 octobre 2014.

[72] Pierre Savart, Données Statistiques, Exportations des produits pharmaceutiques, Années 2013, le 11 mars 2014, Document fourni par le LEEM.

[73] Fanny Rey, Dossier santé : « Big Pharma » passe à l'offensive, le 13 octobre 2012, www.economie.jeuneafrique.com, consulté le 12 octobre 2014.

[74] Sanofi, « Sanofi, un pionnier des soins de santé en Chine depuis 30 ans », le 27 janvier 2014, www.sanofi.com, consulté le 12 octobre 2014.

[75] François Hollande, Discours devant les Membres du China Entrepreneur Club et les participants à l'International Capital Conférence, le 25 juin 2013, www.elysee.fr, consulté le 12 octobre 2014.

[76] Mutualité Française, « Médicaments génériques », Rapport 2012 de la Mutualité Française avec 10 propositions pour restaurer la confiance, le 10 décembre 2012, www.medicamentsgeneriques.info, consulté le 12 octobre 2014.

[77] Banque de France, Direction générale des statistiques, Rapport annuel 2013 de la balance des paiements et la position extérieure de la France, le 3 juin 2014, www.banque-france.fr, consulté le 12 octobre 2014.

[78] Gaëlle Fleitour, « Les timides propositions des industriels pour combler le déficit de la Sécu », le 17 septembre 2013, www.usinenouvelle.com, consulté le 12 octobre 2014.

[79] Le Journal de l'Ordre National des Pharmaciens, « Ruptures d'approvisionnement : quelle réaction en Europe ? », juin 2014, n°37, www.ordre.pharmacien.fr, consulté le 12 octobre 2014.

[80] Equipe SOS hépatites, « Hépatite C : les associations exigent une licence d'office pour le sofosbuvir en France », le 16 septembre 2014, www.soshepatites.org, consulté le 12 octobre 2014.

[81] Londeix P. et Forette C., « Nouveaux traitements hépatite C : stratégies pour atteindre l'accès universel », mars 2014, Etude Médecins du Monde, www.medecinsdumonde.org, consulté le 12 octobre 2014.

[82] La Rédaction du Parisien, « Un labo veut faire payer un médicament ...280 fois son prix de revient », le 7 juillet 2014, www.leparisien.fr, consulté le 12 octobre 2014.

[83] BFMTV. AD, « Hépatite C : le Sovaldi sera-t-il vendu 280 fois son prix de fabrication ? », le 08 juillet 2014, www.bfmtv.com, consulté le 12 octobre 2014.

[84] La rédaction de France Info, « Hépatite C : un médicament vendu 280 fois son prix de revient », le 8 juillet 2014, www.franceinfo.fr, consulté le 12 octobre 2014.

[85] Dr Lydia Archimède (avec AFP), « Hépatite C : Gilead autorise une version générique du Sovaldidans les pays pauvres », le 16 septembre 2014, www.lequotidiendumédecin.fr, consulté le 12 octobre 2014.

[86] Chloé Hecketsweiler, « Les labos pharmaceutiques s'inquiètent de la santé de leur industrie en France », le 14 octobre 2014, www.lemonde.fr, consulté le 14 octobre 2014.

[87] David Paitraud, « Sovaldi 400 mg comprimé pelliculé (sofosbuvir) : fixation du prix et taux de prise en charge », le 20 novembre 2014, www.vidal.fr, consulté le 1^{er} décembre 2014.

Utilisation de www.legifrance.gouv.fr, pour consulter le Code de la Santé Publique en vigueur.

Annexes

Annexe 1 : Déclaration d'exportation initiale et complémentaire

Papier à "en-tête" de l'établissement pharmaceutique exportateur

DECLARATION D'EXPORTATION EXPORT STATEMENT

(Articles L. 5124-11 et R. 5121-135 du code de la santé publique)

destinée à
intended for

.....

Je soussigné....., Pharmacien responsable, inscrit à la Section B de l'Ordre des Pharmaciens sous le n°....., de l'établissement pharmaceutiquebénéficiant de l'autorisation d'ouverture n°.....du(autorisation jointe) déclare ce qui suit :

I the undersigned....., Responsible Pharmacist, registered under n°.... to section B of the Pharmacists Association, of the Pharmaceutical company....., holding the manufacturing licence n°..... dated..... (see attached certificate) certify the following :

Nom du médicament, dosage, forme pharmaceutique, conditionnement :

Name of the medicinal product, dosage strength, pharmaceutical form, packaging:

Le nom du médicament, la forme pharmaceutique et le conditionnement doivent impérativement être mentionnés en français. Si nécessaire, la dénomination du médicament dans le pays importateur peut être mentionnée

Composition :

Formula :

- La composition de la spécialité pharmaceutique doit mentionner la composition qualitative et quantitative en substance active et en excipients. La composition qualitative des éventuels arômes, enveloppe de gélule, enrobage ... doit être mentionnée.
- L'origine végétale ou animale des excipients susceptibles de transmettre l'Encéphalopathie spongiforme bovine doit être mentionné (par exemple : stéarate de magnésium, lactose.... Dans le cas où ces excipients sont d'origine animale, un certificat d'analyse émanant du fournisseur de la matière première doit être fourni.

Statut du médicament dans le pays importateur :

Status of the medicinal product in the importing country :

enregistré

registered

autre cas (à préciser) :

other (to be specified) :

Statut du médicament dans les autres pays :

Status of the medicinal product in other countries :

Etablissement pharmaceutique fabricant :

Manufacturing pharmaceutical site :

- bénéficiant du certificat BPF ci-joint (nom et adresse)
holder of the attached certificate of GMP (name and address)
- autre cas (à préciser) :
other (to be specified) :

Je déclare les raisons pour lesquelles l'AMM n'est pas disponible en France :

I state the reasons why the marketing authorization is not available in France :

Cette rubrique doit faire état de la situation du médicament en France de la façon la plus transparente possible vis-à-vis des autorités importatrices. Les éléments suivants doivent notamment apparaître :

- existence en France ou dans l'Union Européenne d'une AMM pour un médicament similaire
- existence en France d'autres médicaments contenant le même principe actif
- éventuelles communications de l'ANSM vis-à-vis du médicament (mises en gardes, restrictions d'indications, etc ...)

Il est recommandé de soumettre un projet de ce paragraphe pour validation au préalable à l'envoi des déclarations à l'ANSM.

Je déclare que les informations chimiques, pharmaceutiques, biologiques (notamment les méthodes de fabrication et de contrôle) et cliniques permettent de garantir la qualité du médicament et d'apprécier les risques liés à son utilisation.

I declare that the chemical, pharmaceutical, biological information (especially the methods of manufacturing and control) and the clinical data allow to guarantee the quality of the product and to assess the risks linked to its use.

Je déclare que toute modification de la déclaration d'exportation fera l'objet d'une déclaration d'exportation complémentaire auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

I declare that any modification regarding the export statement will be submitted to an additional export statement by the National Agency of Medicines and Health Products Safety.

Le Pharmacien responsable
The Responsible Pharmacist

♦ **Signature originale du PR ou PRI**
♦ **Tampon nominatif du PR ou PRI**
ou **Tampon du laboratoire.**

A

Le

Annexe 2 : Certificat Médicament

Certificat de Médicament¹ ***Medicinal product certificate¹***

Ce certificat est conforme à la présentation recommandée par
l'Organisation Mondiale de la Santé
(voir instructions générales et notes explicatives ci-jointes)

*This certificate complies with the format recommended by
the World Health Organisation
(see general instructions and explanatory notes attached)*

Pays exportateur (certificateur) : FRANCE
Exporting country (certifying):

N° du certificat :
Certificate number:

Pays importateur (sollicitant) :
Importing country (applicant):

1. Dénomination et forme pharmaceutique du médicament :
Name and pharmaceutical form of the medicinal product:

-Mentionner l'identification complète du médicament (nom du médicament, son dosage et sa forme pharmaceutique) telle qu'elle est mentionnée dans la dernière version de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans la Déclaration d'exportation (DE) / Déclaration d'exportation complémentaire (DEC).
-Il est possible de mentionner le nom à l'export en-dessous de l'identification complète du médicament de l'AMM délivrée par l'ANSM (dans ce cas le nom à l'export doit également figurer sur la lettre de demande).

- 1.1 Principe(s) actif(s)² et quantité(s) par unité de dose ou unité de volume³.
La composition complète du médicament, y compris les excipients⁴, est la suivante :
Active ingredient(s)² and amount(s) per unit dose or unit volume³.
The full composition of the medicinal product including excipients⁴ is as follows:

-La composition de la spécialité pharmaceutique doit mentionner la composition qualitative et quantitative en substance active et la composition qualitative en excipients.
La composition quantitative en excipients peut figurer en cas de demande expresse des autorités sanitaires importatrices.
♦Cas des arômes :
Leur composition, même qualitative, n'est demandée que dans la mesure où elle figure dans le RCP.
♦Dans le cas de DE, la composition complète (qualitatives et quantitatives en substance active et en excipients) du médicament doit être mentionnée.

- 1.2 Ce médicament fait-il l'objet d'une autorisation de mise sur le marché dans le pays exportateur ?
Is this medicinal product the subject of a marketing authorisation in the exporting country?

a) oui / non
yes / no

Si la réponse est oui, remplir la section 2A (médicament avec AMM) et si la réponse est non, remplir la rubrique 2B (médicament sans AMM= DE).

b) demande en cours : oui / non (entourez la réponse adéquate et, le cas échéant, complétez-la).

application pending: yes / no (circle the appropriate response and complete it, if applicable).

1.3 Ce médicament est-il commercialisé dans le pays exportateur ?

Is this medicinal product marketed in the exporting country?

oui / non (entourez la réponse adéquate) Remplir oui ou non
yes / no (circle the appropriate response)

Si la réponse au point 1.2a) est OUI, remplissez la section 2A.

Dans les autres cas, remplissez la section 2B.

If the response to 1.2a) is YES, fill in section 2A.

Fill in section 2B in all other cases

2A Médicament avec Autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur⁵ :
Medicinal product with marketing authorisation in the certifying country⁵:

2A.1 Numéro de l'autorisation de mise sur le marché et date de délivrance :
Marketing authorisation number and date of issue:

-Mentionner la date d'octroi de l'AMM, les CIP et les descriptifs des présentations que vous souhaitez exporter et qui figurent dans l'AMM jointe (le cas échéant, la date d'octroi du code CIP peut être indiquée à côté de celui-ci).

Ex :

Date de validation : 13/06/1994

3332538 plaquette thermoformée PVC de 14 comprimés délivrée le 14/07/1998.

2A.2 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse) :
Marketing authorisation holder (name and address):

-Mentionner le nom et l'adresse du titulaire d'AMM.

-Il est à noter que si le titulaire de l'AMM et le fabricant libérateur des lots ont la même raison sociale, les deux sites peuvent être mentionnés dans cette rubrique comme suit :

Ex: (siège social) établissement XXX

12 Rue du Vercors 75 PARIS

(site libérateur des lots) établissement XXX

20 rue du mal 78CONFLANS

2A.3 Statut du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : a / b / c (entourez la ou les réponses adéquates)⁶

Status of the marketing authorisation holder: a / b / c(circle the appropriate response(s))⁶

a) est le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;

is the manufacturer or the importer in France(delete whichever is not applicable) responsible for batch release;

b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots;

is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release;

c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).

is involved in none of the operations mentioned in a) and b).

Rapport-gratuit.com

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES



-Entourer

l'item a) si le titulaire d'AMM (même raison sociale que le fabricant libérateur des lots) intervient comme fabricant libérateur des lots.

l'item b) si le titulaire d'AMM intervient comme fabricant dans une des étapes de la fabrication du médicament.

l'item c) si le titulaire d'AMM n'intervient ni comme fabricant libérateur des lots ni comme fabricant dans une des étapes de la fabrication du médicament.

2A.3.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (rayez la mention inutile) responsable de la libération des lots⁷ :

For categories b and c, name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release⁷:

-Lorsque le titulaire d'AMM n'est pas fabricant libérateur des lots, vous devez mentionner à cette section le nom et l'adresse du site fabricant libérateur des lots.

-Si un ou plusieurs sites fabricants libérateurs de lots alternatifs sont déclarés dans l'AMM, le nom et l'adresse du ou des sites doivent apparaître dans cette section en précisant le site(s) alternatif(s) comme suit :

Ex : Société X 11 rue de la vierge noire 78700 CONFLANS

Site(s) alternatif(s) : Société Y 25 rue de la boétie 75008 PARIS

Société Z 23 calle de la vida BARCELONA

2A.4 Un rapport public d'évaluation est-il annexé⁸ ?

Is a public assessment report appended⁸?

oui / non (entourez la réponse adéquate)

yes / no (circle the appropriate response)

2A.5 L'information sur le médicament, officiellement approuvée et faisant partie de l'autorisation de mise sur le marché, est-elle annexée au présent certificat ?

Is the information of the medicinal product (officially approved and included in the marketing authorisation) appended to the present certificate?

oui⁹ / non¹⁰ (entourez la réponse adéquate)

yes⁹ / no¹⁰ (circle the appropriate response)

2A.6 Demandeur du certificat, s'il ne s'agit pas du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (nom et adresse)¹¹ :

Applicant for the certificate if the latter is not the holder of the marketing authorisation (name and address)¹¹:

-Cette rubrique est à remplir lorsque le demandeur du certificat (celui ayant signé la lettre de demande) est différent du titulaire d'AMM. Dans tous les cas, il ne peut s'agir que d'un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM ayant soit le statut d'Exploitant dans l'AMM de ses propres spécialités soit de fabricant libérateur des lots mentionné dans l'AMM soit de distributeur en gros à l'export.

-Le demandeur doit fournir à l'appui de la demande une attestation du titulaire de l'AMM précisant qu'il l'autorise à exploiter et exporter la spécialité vers le pays concerné, établie en deux exemplaires (une destinée à l'ANSM et l'autre destinée à être annexée au certificat).

2B Médicament sans Autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur⁵ :

Medicinal product with no marketing authorisation in the certifying country⁵:

2B.1 Demandeur du certificat (nom et adresse) :

Applicant for the certificate (name and address):

.....

.....

2B.2 Statut du demandeur : a / b / c (entourez la réponse adéquate)⁶
Status of the applicant: a / b / c (circle the appropriate response)⁶

- a) est le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;
is the manufacturer or the importer in France(delete whichever is not applicable) responsible for batch release;
- b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ;
is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) in charge of the batch release;
- c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).
is involved in none of the operations mentioned in a) and b).

2B.2.1 Pour les catégories b et c, nom et adresse du fabricant ou de l'importateur en France (rayez la mention inutile) responsable de la libération des lots :
For categories b and c, name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release:

.....
.....

2B.3 Raison de l'absence d'autorisation de mise sur le marché :
Reason why the marketing authorisation is lacking:

non demandée (en ce cas remplir 2B.4) / en cours d'examen / refusée (entourez la réponse adéquate)
not required (in that case, fill in 2B.4) / under consideration / refused (circle the appropriate response)

2B.4 Raisons de l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché¹² :
Reasons why the marketing authorisation has not been required¹²:

- a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies - notamment de maladies tropicales - qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;
the medicinal product has been exclusively developed for the treatment of diseases - especially for tropical diseases - which are not endemic in the exporting country;
- b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;
the medicinal product has been reformulated in order to improve its stability under tropical conditions;
- c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;
the medicinal product has been reformulated to exclude excipients which are not approved in the importing country;
- d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif ;

the medicinal product has been reformulated to comply with a requirement regarding the dosage of an active ingredient;

- e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente ;
the medicinal product has a marketing authorisation for another dose, another pharmaceutical form or a different formulation;
- f) autre raison (précisez).
other reason (specify).

Les raisons d'absence d'AMM doivent correspondre à celles indiquées dans la déclaration d'exportation / déclaration d'exportation complémentaire visée par l'ANSM.

2B.5 La déclaration d'exportation qui a été adressée à l'autorité certificatrice en application de la réglementation relative à l'exportation des médicaments sans autorisation de mise sur le marché dans le pays certificateur est annexée au présent certificat.

The Export Statement which has been sent to the certifying authority in accordance with the regulations relating to the export of medicinal products without marketing authorisation in the certifying country is appended to the present certificate.

3. L'autorité certificatrice organise-t-elle des inspections périodiques de l'établissement pharmaceutique fabricant ou importateur en France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots ?

Does the certifying authority arrange for periodic inspections of the pharmaceutical site manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release ?

**-Cette rubrique est relative aux inspections conduites par l'ANSM et concerne le(s) site(s) fabricant(s) libérateur des lots déjà mentionné(s) à l'item 2A31 ou 2A.2.
Lorsque le site fabricant libérateur des lots mentionné à l'item 2A.2 ou 2A3.1 est situé en France, l'ANSM est compétente et vous entourerez le «oui».
Lorsque le site fabricant libérateur des lots mentionné à l'item 2A.2 ou 2A3.1 est situé hors France mais dans l'Union Européenne, l'ANSM n'est pas compétente et vous entourerez le « sans objet ».**

oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)
yes / no / not applicable¹³ (circle the appropriate response)

Site (s) alternatif (s) (à ne remplir que si nécessaire):

Alternative (s) site (s) (fill if relevant):

Nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots :

Name and address of the manufacturer or the importer in France (delete whichever is not applicable) responsible for batch release:

-Si un ou plusieurs sites alternatifs fabricants libérateurs des lots ont été déclarés en 2A31, il est nécessaire de rementionner le nom et l'adresse du ou de ces sites à cette sous rubrique intitulée « site alternatif » en précisant si l'ANSM a conduit ou non des inspections.

**Ex : (site déjà mentionné à l'item 2A2 ou 2A.3.1)
oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)**

Site (s) alternatif (s) (à ne remplir que si nécessaire):

Nom et adresse du fabricant ou de l'importateur pour la France (rayer la mention inutile) responsable de la libération des lots :

Site W 11 calle del mar BARCELONA

oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)

oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)
yes / no / not applicable¹³ (circle the appropriate response)

- 3.1 Périodicité des inspections de routine (ans) :
Periodicity of routine inspections (years):

En vertu de la directive 2001/83/CE, les inspections doivent être menées à une fréquence appropriée basée sur une gestion du risque. Mentionner : « A fréquence appropriée basée sur le risque / at an appropriate frequency based on risk »

- 3.2 La fabrication de ce type de forme pharmaceutique a-t-elle fait l'objet d'une inspection ?
Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

oui / non (entourez la réponse adéquate)
yes / no (circle the appropriate response)

- 3.3 L'établissement pharmaceutique est astreint au respect des BPF de l'Union Européenne, reconnues comme étant en parfait accord avec les BPF recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé¹⁴.
The pharmaceutical site is subject to the European Union rules for GMP recognized in perfect agreement with GMP recommended by the WHO¹⁴.

oui / non / sans objet¹³ (entourez la réponse adéquate)
yes / no / not applicable¹³ (circle the appropriate response)

(Section 4 remplie par l'autorité certificatrice)
(Section 4 filled in by the certifying authority)

4. L'information présentée par le demandeur satisfait-elle l'autorité certificatrice dans les parties 1 et 2 ainsi que dans la partie 3 en ce qui concerne tous les aspects de la fabrication du produit¹⁵ ?
Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on parts 1 and 2 as well as on part 3 as far as all the aspects of the medicinal product manufacturing are concerned¹⁵?

oui / non (entourez la réponse adéquate). Si la réponse est non, expliquez pourquoi :
yes / no (circle the appropriate response). If the response is no, explain why:

Adresse de l'autorité certificatrice :
Address of the certifying authority:

**AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT
ET DES PRODUITS DE SANTE**
Direction des affaires juridiques et réglementaires
Pôle importation, exportation et qualification des produits de santé
143/147 Boulevard Anatole France
93285 SAINT-DENIS Cedex
FRANCE

Téléphone (*phone number*) : +33 1 55 87 36 31
Télécoque (*fax number*): +33 1 55 87 36 32

Signature du Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

Signature of the Director General of the National Agency of Medicines and Health Products

Safety:

Tampon et date :

Stamp and date:

Instructions générales *General instructions*

1. Pour des informations plus complètes sur la façon de remplir le présent formulaire et sur l'application du système, prière de se reporter au texte des directives.
Please refer to the guidelines for full instructions on how to complete this form and information on the implementation of the scheme.
2. Ces formulaires peuvent être établis par ordinateur. Ils doivent toujours être soumis dactylographiés.
These forms may be produced by computer. They must always be submitted in typeface.
3. Ajouter, si nécessaire, des feuilles supplémentaires pour les remarques et explications.
Additional sheets should be appended, as necessary, to accomodate remarks and explanations.

Notes explicatives *Explanatory notes*

- 1 Ce certificat, conforme à la présentation recommandée par l'OMS, indique le statut du médicament et du demandeur du certificat dans le pays exportateur. Il ne s'applique qu'à un seul médicament, car les modalités de fabrication et l'information approuvée pour différentes formes pharmaceutiques et différentes concentrations peuvent varier.
In accordance with the format recommended by the WHO, this certificate indicates the status of the medicinal product and of the applicant for the certificate in the exporting country. Each certificate applies to a single medicinal product only, as the manufacturing process and the approved information for different pharmaceutical forms and different concentrations may vary.
- 2 Utilisez autant que possible la dénomination commune internationale (DCI) ou la dénomination commune nationale.
Use, whenever possible, the international non-proprietary name (INN) or the national non-proprietary name.
- 3 La formule (composition complète) de la forme pharmaceutique doit être précisée sur le certificat ou annexée.
The formulation (full composition) of the pharmaceutical form should be specified on the certificate or appended.
- 4 La composition quantitative en excipients sera indiquée sous réserve de l'accord du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
The quantitative composition of excipients should be indicated subject to the agreement of the marketing authorisation holder.
- 5 La section 2A concerne les médicaments avec autorisation de mise sur le marché, la section 2B les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, les sections 2A et 2B s'excluant mutuellement.
As section 2A concerns medicinal products with a marketing authorisation and section B concerns medicinal products without a marketing authorisation, sections 2A and 2B are mutually exclusive.
- 6 Précisez si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou, pour les médicaments sans autorisation de mise sur le marché, si le demandeur du certificat :
Specify whether the marketing authorisation holder or, for medicinal products without a marketing authorisation, the applicant for the certificate:
 - a) est le fabricant ou l'importateur en France responsable de la libération des lots ;
is the manufacturer or the importer in France responsible for batch release;
 - b) participe à une des étapes de la fabrication du produit fini sans être le fabricant ou l'importateur en France responsable de la libération des lots ;

is involved in one of the steps of the finished product manufacturing without being the manufacturer or the importer in France responsible for the batch release;

- c) ne participe à aucune des opérations mentionnées en a) et b).
is involved in none of the operations mentioned in a) and b).

- 7 Ces renseignements ne peuvent être communiqués qu'avec l'autorisation du titulaire d'autorisation de mise sur le marché. Si aucune réponse ne figure dans cette section (2A.3.1), cela signifie que la partie concernée a refusé l'inclusion de cette information.
Il convient de noter que les renseignements se rapportant au fabricant ou à l'importateur en France responsable de la libération des lots sont inclus dans l'autorisation de mise sur le marché.
This information can only be provided with the consent of the marketing authorisation holder. If no response is given in this section (2A.3.1), this will indicate that the concerned party has refused the inclusion of this information. Please note that the information relating to the manufacturer or the importer in France responsible for the batch release is provided in the marketing authorisation.
- 8 Il s'agit du document, préparé par certaines autorités nationales de réglementation, qui récapitule les données techniques ayant conduit à la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché.
This refers to the document prepared by some national regulatory authorities which summarizes the technical data leading to the marketing authorisation issue.
- 9 Ceci se réfère à l'information du médicament approuvée par l'autorité nationale compétente telle que le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage. Le RCP précise notamment les conditions de délivrance et d'utilisation du médicament (précautions particulières de conservation et d'emploi, contre-indications).
This refers to the information on the medicinal product approved by the competent national authority such as the Summary of Product Characteristics (SPC), the patient information leaflet and the labelling. The SPC specifies the conditions for delivery and use of the medicinal product in particular (special precautions for storage and use, contra-indications).
- 10 Uniquement si le demandeur n'est pas le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il doit alors préciser les conditions de délivrance et d'utilisation du médicament (précautions particulières de conservation et d'emploi, contre-indications). Dans tous les autres cas, la copie de l'autorisation de mise sur le marché doit être obligatoirement fournie.
Only if the applicant is not the marketing authorisation holder. The conditions of delivery and use of the medicinal product (special precautions for storage and use, contra-indications) should be specified. In all other cases, the copy of the marketing authorisation must be provided.
- 11 Dans ce cas, une autorisation est exigée du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour la délivrance du certificat. Cette autorisation doit être communiquée à l'autorité par le demandeur.
In this case, the consent of the marketing authorisation holder is required for the certificate to be issued. This consent must be communicated to the authority by the applicant.
- 12 Prière d'indiquer la(les) raison(s) pour laquelle(lesquelles) le demandeur n'a pas déposé de demande d'autorisation de mise sur le marché :
Please indicate the reason(s) why the applicant has not submitted an application for marketing authorisation:
- a) le médicament a été mis au point exclusivement pour le traitement de maladies, notamment de maladies tropicales, qui ne sont pas endémiques dans le pays exportateur ;
the medicinal product has been exclusively developed for the treatment of diseases - especially for tropical diseases - which are not endemic in the exporting country;
- b) le médicament a été reformulé afin d'améliorer sa stabilité dans des conditions tropicales ;
the medicinal product has been reformulated in order to improve its stability under tropical conditions;
- c) le médicament a été reformulé pour exclure des excipients non approuvés dans le pays d'importation ;

the medicinal product has been reformulated to exclude excipients which are not approved in the importing country;

- d) le médicament a été reformulé pour tenir compte d'une exigence concernant la posologie pour un principe actif ;

the medicinal product has been reformulated to comply with a requirement regarding the dosage of an active ingredient ;

- e) le médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour un autre dosage, une autre forme pharmaceutique ou une formulation différente ;
the medicinal product has a marketing authorisation for another dose, another pharmaceutical form or a different formulation ;

- f) autre raison (précisez).
other reason (specify).

- 13 Sans objet signifie que le médicament est fabriqué dans un pays autre que celui qui délivre le certificat et que l'inspection est conduite sous la responsabilité de l'autorité compétente du pays où est fabriqué le médicament.

"Not applicable" indicates that the medicinal product is manufactured in a country other than the one which issues the certificate and that the inspection is carried out on the responsibility of the competent authority in the country where the medicinal product is manufactured.

- 14 Les règles de bonnes pratiques applicables à la fabrication des médicaments et au contrôle de leur qualité mentionnées dans le certificat sont celles qui figurent dans le trente-deuxième rapport du Comité OMS d'experts des spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques (OMS, Série de Rapports techniques N° 823, 1992). Des recommandations spécifiquement applicables aux produits biologiques ont été formulées par le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique et sont publiées dans la Série de Rapports techniques de l'OMS.

The rules of Good Practices applicable to the manufacture of medicinal products and to their quality control mentioned in the certificate are those which are provided in the thirty-second report of the WHO Experts Committee on specifications relating to pharmaceutical preparations (WHO, Technical Reports Series, n°823, 1992). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Experts Committee on biological standardization and are published in the WHO Technical Report Series.

- 15 Ces données présentent une importance particulière lorsque des fournisseurs étrangers ou lorsque plusieurs fabricants participent à la fabrication du produit. En l'occurrence, le demandeur doit fournir à l'autorité certificatrice des informations permettant d'identifier les parties contractuelles responsables de chaque étape de la fabrication de la forme pharmaceutique finie et de définir la nature et l'étendue de tout contrôle exercé sur chacune de ces parties. Toute information complémentaire relative à ces sites de fabrication, qui serait souhaitée par l'autorité certificatrice, devra être fournie par le demandeur.

These data have particular importance when foreign suppliers or when several manufacturers are involved in the medicinal product manufacture. In this case, the applicant must provide to the certifying authority information identifying the contractual parties responsible for each step of the manufacture of the finished pharmaceutical form and defining the nature and the extent of all controls applied on each of these parties. All additional information about these manufacture sites, which may be required by the certifying authority, should be provided by the applicant.

Annexe 3 : Attestation du titulaire de l'AMM

(Sur papier à en-tête du titulaire de l'AMM)

Je soussignétitulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament , autorise l'établissement pharmaceutiqueà effectuer, auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la demande de certificats dédiés à l'exportation de médicaments (certificat de médicament, certificat de libre vente) vers (*nom du pays importateur*).

Cette attestation est valable pour une durée de ... à partir de sa date de signature.

Fait à.....le.....

Signature du titulaire de l'AMM

*Signature of the marketing authorisation
holder*

Annexe 4 : Liste des fabricants intervenant dans la fabrication

(sur papier à en-tête de l'entreprise demanderesse)

Je soussigné (*prénom, nom*), Pharmacien Responsable de (*nom de l'entreprise demanderesse*), certifie que le(s) fabricant(s) suivant(s) intervie(nne)nt dans la fabrication du médicament objet du présent certificat.

I, the undersigned (Forename, surname), Responsible Pharmacist for the company (name of applicant company), certify that the following manufacturer(s) is (are) involved in the manufacturing of the medicinal product for which the present certificate is issued.

Cet (ces) établissement(s) est (sont) enregistré(s) dans l'AMM actuellement en vigueur et respecte(nt) les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

These companies are registered in the manufacturing authorisation currently in force and comply with the good manufacturing practices (GMP).

Nom(s) et adresse(s) de l'établissement / des établissements :
Name(s) and address(es) of the company(ies)

Engagement fait en double exemplaire
Commitment made in duplicate

A

Le

Signature du Pharmacien
Responsable (+ tampon)

In

Date

*Signature of the Responsible
Pharmacist (+ stamp)*

Annexe 5 : Certificat Libre Vente (CLV)

CERTIFICAT DE LIBRE VENTE

----- *FREE SALE CERTIFICATE*

Il est certifié que les Laboratoires -----

It is hereby certified that Laboratories

Mentionner le nom et l'adresse du demandeur du certificat de libre vente.

Fabricant / Manufacturer :

Indiquer obligatoirement le nom et l'adresse du ou des fabricant(s) responsable de la libération des lots lorsque le demandeur du certificat n'a pas la même raison sociale que celle du fabricant libérateur des lots.

sont autorisés à fabriquer et/ou à vendre des spécialités pharmaceutiques.

are authorized to manufacture and/or to sell pharmaceutical specialities.

Ils fabriquent et/ou exploitent notamment les médicaments ci-après désignés, dont

They manufacture and/or market, in particular, the..... medicinal products mentioned hereafter, the

Ces spécialités ont fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché en France.

These pharmaceutical specialities have received an authorization for their marketing in France

Indépendamment de l'application éventuelle des règlements relatifs aux substances

Independently of the possible application of the regulations relating to poisonous substances,

vénéneuses, ladite autorisation n'est assortie d'aucune restriction ou précaution d'emploi

the said authorization is subject to no restriction of precaution with respect to its use other than

que celles figurant, le cas échéant, sur les pièces ci-annexées.

those shown, as the case may be, on the documents attached as schedules hereto.

Mentionner l'identification complète du médicament (nom, dosage, forme pharmaceutique) conformément à l'AMM française en vigueur (telle que mentionnée dans la dernière notification d'AMM).

Le nom du médicament destiné à l'export peut être mentionné en-dessous. Dans ce cas, il devra également être mentionné dans la lettre de demande.

Toute autre mention inscrite sur l'imprimé doit correspondre strictement au dossier d'AMM.

Fait à Saint Denis, le -----

Issued in Saint Denis, on the

**Le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité
du Médicament et des produits de santé**

*The Director General of the National Agency of Medicines
and health products Safety*

Annexe 6 : Attestation d'exportation

ATTESTATION D'EXPORTATION

EXPORT CERTIFICATE

Il est certifié que les Laboratoires

It is hereby certified that Laboratories

Mentionner le nom et l'adresse de l'établissement pharmaceutique demandeur

sont autorisés à fabriquer et/ou à vendre des spécialités pharmaceutiques dans les

are authorized to manufacture and/or to sell pharmaceutical specialities under the conditions

conditions fixées par les certificats ci-joints.

specified in the enclosed certificates.

Ils ont procédé à une Déclaration d'Exportation auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

They have filed an export statement with the National agency of medicines and health products safety

Conformément à la législation en vigueur pour les médicaments

in compliance with current legislation for the medicines specified

Ci-après désignés :

below :

Dénomination du médicament :

Name of the product:

Mentionner la dénomination complète du médicament (nom, dosage, forme pharmaceutique) conforme à celle mentionnée dans la déclaration d'exportation ou déclaration d'exportation complémentaire visée par l'ANSM.

Fait à Saint Denis, le

Issued in Saint Denis, on the

Le Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

The Director General of the National Agency of Medicines and health products Safety (ANSM)

Annexe 7 : Lettre relative à des demandes de dossiers d'exportation

(sur papier à en-tête de l'entreprise demanderesse)

Nom et adresse de l'expéditeur

Personne en charge du dossier :

Nom et prénom :

Tel:

Fax:

E-mail:

N° Réf:

le.....

A.....,

ANSM

Direction des affaires juridiques
et réglementaires

Pôle importation, exportation et
qualification des produits de
santé

DAJR – IMPEX (242)

143-147 boulevard Anatole

France

93285 Saint-Denis Cedex

Objet : Demande de certificat concernant

Si demande urgente (à remplir le cas échéant)

- *Motif de l'urgence :*
- *Date de retour souhaitée :*

Je soussigné (*prénom, nom*), Pharmacien responsable de (*nom de l'entreprise demanderesse*); vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, les ... (*nombre de dossiers total*) dossiers présentés dans le tableau suivant :

Type et nombre de dossiers (CLV, CM, DE, AE)	Dénomination du médicament dans l'AMM ou dans la DE	Dénomination à l'export (le cas échéant)	DCI	Pays destinataire

Je certifie que les informations mentionnées dans le(s) dossier(s) joint(s) sont exactes et m'engage à demander un nouveau certificat ou à établir une nouvelle DE en cas de modification des données pharmaceutiques, cliniques et des conditions de prescription et de

délivrance relatives au médicament bénéficiant de l'AMM en France, ou en cas de changement impactant une rubrique de la DE.

Je certifie que les pièces suivantes sont jointes au(x) dossiers d'exportation (*à cocher si nécessaire*) :

- si le demandeur n'est pas le titulaire de l'AMM : autorisation du titulaire de l'AMM pour la délivrance du certificat (en double exemplaire)
- si le médicament ne possède pas d'AMM en France : copie de la déclaration d'exportation (et des éventuelles déclarations d'exportations complémentaires) prévue à l'article L. 5124-11 du CSP
- liste des fabricants (nom, adresse) et certificats équivalents au certificat BPF des sites de fabrication correspondants, si différents fabricants interviennent dans la fabrication du médicament (en double exemplaire)
- copie de la lettre de demande de renouvellement de l'AMM adressée à l'ANSM (lorsque l'AMM arrive à échéance dans un délai de 9 mois à compter de la date de demande du certificat)

Veillez trouver ci-joint l' (les) enveloppe (s) pré-remplie (s) (mentionnant le nom et l'adresse du destinataire) pour le retour des dossiers.

Veillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Signature du Pharmacien Responsable
(+ tampon)

Annexe 8 : Demande d'autorisation d'exportation de Stupéfiants (AES)

ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Demande d'autorisation d'exportation de stupéfiants CONVENTION INTERNATIONALE DE 1961 SUR LES SUBSTANCES STUPEFIANTS (article R.5132-78 du code de la Santé Publique)	Formulaire à adresser à ANSM Direction des Médicaments en Neurologie, Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Ophtalmologie, Stupéfiants Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes 143-147, Bd Anatole France 93285 SAINT-DENIS Téléphone : 01.55.87.36.33 Télécopie : 01.55.87.35.92
<i>Arrêté du 22 février 1990 modifié publié au Journal officiel du 07 juin 1990 fixant la liste des substances stupéfiantes</i>	
Informations sur l'exportateur Nom : Adresse :	
Informations sur le produit à exporter Dénomination et présentation : Quantité : Pour les spécialités pharmaceutiques, numéro CIP :	
Teneur en base anhydre de la totalité de l'exportation (en grammes) : Justification de l'exportation : Informations sur le destinataire : Nom : Adresse :	
Bureau de douane de sortie : Nom : Adresse :	
Commissionnaire en douane : Nom : N° d'autorisation commissionnaire en douane habilité à déclarer les stupéfiants (autorisation délivrée par l'ANSM) : Adresse :	
Mode de transport : Certificat officiel d'importation : N° et date de délivrance : Date d'expiration :	
A _____, le _____ Signature de l'exportateur	

Annexe 8 bis : Demande d'autorisation d'exportation de psychotropes (AEP)

<p>ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</p> <p>Demande d'autorisation d'exportation de psychotropes</p> <p>CONVENTION INTERNATIONALE DE 1971 SUR LES SUBSTANCES PSYCHOTROPEES (article R.5132-92 du code de la Santé Publique)</p>	<p>Formulaire à adresser à</p> <p>ANSM Direction des Médicaments en Neurologie, Psychiatrie, Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Ophtalmologie, Stupéfiants Equipe Produits Stupéfiants et Psychotropes 143-147, Bld Anatole France 93285 SAINT-DENIS Téléphone : 01.55.87.36.33 Télécopie : 01.55.87.35.92</p>
<p><i>Arrêté du 22 février 1990 modifié publié au journal officiel du 07 juin 1990 fixant la liste des substances psychotropes</i></p>	
<p>Informations sur l'exportateur</p> <p>Nom :</p> <p>Adresse :</p>	
<p>Informations sur le produit à exporter</p> <p>Dénomination et présentation :</p> <p>Quantité :</p> <p>Pour les spécialités pharmaceutiques, numéro CIP :</p>	
<p>Teneur en base anhydre de la totalité de l'exportation (en grammes) :</p> <p>Justification de l'exportation :</p> <p>Informations sur le destinataire :</p> <p>Nom :</p> <p>Adresse :</p> <p>Bureau de douane de sortie :</p> <p>Nom :</p> <p>Adresse :</p>	
<p>Commissionnaire en douane :</p> <p>Nom :</p> <p>Adresse :</p>	<p>N° d'autorisation commissionnaire en douane habilité à déclarer les psychotropes (autorisation délivrée par l'ANSM) :</p>
<p>Mode de transport :</p>	
<p>Certificat officiel d'importation :</p> <p>N° et date de délivrance :</p> <p>Date d'expiration :</p>	
<p>A _____, le _____</p> <p>Signature de l'exportateur</p>	

Annexe 9 : Les détails de la déclaration (Annexe 4 pour l'ANSM)

Année		Localité		
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation		
<i>Nom de la substance</i>		<i>Teneur en base anhydre %</i>		
Pays	Quantités importées (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)	Quantités exportées (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)
Total par substance, tous pays confondus				
Année		Localité		
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation		
<i>Nom de la spécialité présentation dosage</i>		<i>CIP/CIS</i>		
Pays	Quantités importées (en boîtes)		Quantités exportées (en boîtes)	
Total par présentation, tous pays confondus				

Annexe 10 : Document relatif aux stocks (Annexe 5 pour l'ANSM)

Année		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
Nom de la substance		Teneur en base anhydre %	
Quantités en stock au 31 décembre (en grammes)		Correspondance en base anhydre (en grammes)	
Année		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
Nom de la spécialité présentation dosage		CIP/CIS	
Quantités en stock au 31 décembre (en boîtes)			

Annexe 11 : Document relatif aux acquisitions et cessions sur le territoire national (Annexe 6 pour l'ANSM)

Année		Localité				
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation				
Nom de la substance		Teneur en base anhydre %				
Acquisitions			Cessions			
Fournisseur	Quantités acquises en France et DOM (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)	Quantités cédées aux officines et hôpitaux en France et DOM (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)	Quantités cédées aux autres établissements en France et DOM (en grammes)	Correspondance en base anhydre (en grammes)
Total						
Année		Localité				
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation				
Nom de la spécialité présentation dosage		CIP/CIS				
Acquisitions			Cessions			
Fournisseur	Quantités acquises en France et DOM (en boîtes)		Quantités cédées aux officines et hôpitaux en France et DOM (en boîtes)		Quantités cédées aux autres établissements en France et DOM (en boîtes)	
Total						

Annexe 12 : Document relatif à la destruction (Annexe 7 pour l'ANSM)

Année n		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
<i>Nom de la substance</i>		<i>Teneur en base anhydre %</i>	
Quantités détruites (en grammes)		Correspondance en base anhydre (en grammes)	

Année		Localité	
Nom de l'établissement		Numéro d'autorisation	
<i>Nom de la spécialité présentation dosage</i>		<i>CIP/CIS</i>	
Quantités détruites (en boîtes)			

Annexe 13 : Répartitions des exportations françaises par pays en cumul fixe période de janvier à décembre 2013 et pourcentage d'évolution par rapport à la même période de 2012 (en milliers d'euros)

Source : LEEM

	Pays dans l'ordre décroissant des valeurs	VAL en 2012	VAL en 2013	EVOL en %
1	Belgique	4 160 085	4 911 577	18
2	Allemagne	2 483 664	2 844 257	15
3	États-Unis (EUAN)	1 923 451	1 862 930	-3
4	Italie	1 393 304	1 240 349	-11
5	Royaume-Uni	1 057 720	1 090 031	3
6	Japon	1 038 627	959 872	-8
7	Espagne	1 264 305	813 358	-36
8	Russie	651 223	808 680	24
9	Algérie	684 235	735 513	7
10	Suisse	665 637	686 205	3
11	Chine	523 549	579 900	11
12	Pays-Bas	483 670	450 753	-7
13	Mexique	300 101	361 649	21
14	Canada	358 127	347 845	-3
15	Pologne	389 295	337 595	-13
16	Hongrie	370 040	335 339	-9
17	Turquie	289 656	333 159	15
18	Australie	331 706	326 942	-1
19	Brésil	315 671	326 910	4
20	Irlande	301 717	282 303	-6
21	Grèce	292 857	271 920	-7
22	Arabie saoudite	249 031	271 041	9
23	République tchèque	194 095	241 950	25
24	Danemark	209 183	205 550	-2
25	Nigeria	142 378	198 499	39

26	Afrique du Sud	204 310	193 372	-5
27	Roumanie	137 016	188 368	37
28	Portugal	209 407	184 804	-12
29	Tunisie	180 907	179 476	-1
30	Autriche	182 153	171 176	-6
31	Venezuela	158 592	162 671	3
32	Maroc	148 999	158 138	6
33	Emirats arabes unis	104 937	143 307	37
34	Suède	138 936	139 011	0
35	Vietnam	134 095	135 926	1
36	Iran	153 343	130 411	-15
37	Cameroun	94 064	127 721	36
38	Égypte	123 348	127 328	3
39	Éthiopie	4 820	107 870	2138
40	Taiwan	94 172	101 827	8
41	Argentine	89 208	101 638	14
42	Côte-d'Ivoire	106 981	100 801	-6
43	Ukraine	82 736	96 295	16
44	Congo (Rép. Dem.), ex Zaïre	67 640	94 599	40
45	Israël	73 142	87 850	20
46	Corée du Sud	87 525	86 703	-1
47	Slovaquie	86 684	80 982	-7
48	Hong Kong	66 664	80 899	21
49	Inde	77 260	77 918	1
50	Liban	72 034	77 593	8
51	Finlande	73 405	74 428	1
52	Panama	72 211	73 821	2
53	Nouvelle-Calédonie	73 152	71 748	-2
54	Mali	79 132	70 860	-10
55	Colombie	60 135	70 833	18
56	Sénégal	73 841	67 218	-9

57	Singapour	114 706	65 459	-43
58	Irak	90 521	64 105	-29
59	Kazakhstan	40 157	63 940	59
60	Congo	50 031	61 005	22
61	Polynésie française	60 691	60 899	0
62	Libye	56 228	60 312	7
63	Burkina Faso	67 785	57 839	-15
64	Thaïlande	60 659	56 916	-6
65	Ouganda	39 443	53 486	36
66	Ghana	54 663	51 881	-5
67	Malaisie	51 877	51 567	-1
68	Niger	41 526	50 117	21
69	Lituanie	44 575	48 458	9
70	Bulgarie	43 666	47 853	10
71	Philippines	47 917	46 280	-3
72	Bénin	40 963	44 037	8
73	Chili	36 124	43 999	22
74	Gabon	42 673	43 624	2
75	Serbie	27 746	42 870	55
76	Pakistan	36 624	42 057	15
77	Malawi	35 322	41 808	18
78	Croatie	32 701	40 879	25
79	Tanzanie	53 710	36 570	-32
80	Slovénie	27 637	35 496	28
81	Togo	34 085	34 843	2
82	Géorgie	29 894	28 772	-4
83	Guinée	25 530	28 328	11
84	Norvège	31 366	27 824	-11
85	Jordanie	30 595	27 537	-10
86	Indonésie	24 861	24 768	0
87	Koweït	18 698	24 547	31

88	Cambodge	23 766	22 251	-6
89	Mayotte	18 917	21 722	15
90	Mauritanie	22 952	20 610	-10
91	Biélorussie	12 612	20 294	61
92	Madagascar	18 532	18 372	-1
93	Sierra Leone	17 542	17 154	-2
94	Maurice	15 096	16 314	8
95	Syrie	21 672	15 809	-27
96	Pérou	20 474	15 775	-23
97	Tchad	13 544	14 797	9
98	Équateur	12 000	14 652	22
99	Guatemala	12 042	13 755	14
100	Kenya	20 457	13 292	-35
101	Ancienne république yougoslave de Macédoine (ARYM)	3 782	13 209	249
102	Bosnie-Herzégovine	13 249	12 731	-4
103	Soudan	11 348	12 633	11
104	Nouvelle-Zélande	11 104	11 315	2
105	Soudan du Sud	0	11 010	-
106	Myanmar	8 143	10 777	32
107	Lettonie	9 398	10 703	14
108	Libéria	7 867	9 504	21
109	Andorre	8 553	9 419	10
110	Bahreïn	7 712	9 329	21
111	Ouzbékistan	9 512	9 090	-4
112	Qatar	7 525	9 056	20
113	Malte	10 105	8 463	-16
114	République centrafricaine	8 045	8 027	0
115	Bangladesh	8 681	7 849	-10
116	Uruguay	5 853	6 976	19
117	La Barbade	6 447	6 901	7
118	Djibouti	6 080	6 866	13

119	Yémen	5 766	6 856	19
120	Angola	3 639	6 399	76
121	Burundi	6 718	5 913	-12
122	Estonie	5 088	5 722	12
123	Luxembourg	6 436	5 592	-13
124	Oman	4 803	5 561	16
125	Chypre	10 596	5 324	-50
126	Costa Rica	6 006	4 401	-27
127	Bolivie	2 739	4 359	59
128	Rwanda	2 766	4 016	45
129	Sri Lanka	5 021	3 999	-20
130	République dominicaine	2 922	3 698	27
131	Honduras	1 671	2 993	79
132	Wallis-et-Futuna	1 091	2 865	163
133	Paraguay	5 015	2 540	-49
134	Islande	1 635	2 362	44
135	Saint-Pierre-et-Miquelon	1 930	2 269	18
136	Moldavie	1 627	2 174	34
137	Comores	1 812	1 862	3
138	Territoire palestinien occupé	1 898	1 860	-2
139	Albanie	2 052	1 856	-10
140	Azerbaïdjan	2 652	1 665	-37
141	Guinée-Bissau	1 219	1 507	24
142	El Salvador	1 709	1 406	-18
143	Kirghizstan	1 556	1 391	-11
144	Arménie	1 235	1 263	2
145	Népal	716	1 133	58
146	Afghanistan	1 830	1 004	-45
147	Ukraine	0	946	-
148	Turkménistan	702	832	19
149	Haïti	1 317	733	-44

150	Mongolie	403	704	-75
151	Zimbabwe	945	538	-43
152	Kosovo	537	497	-7
153	Monténégro	525	478	-9
154	Somalie	344	449	30
155	Botswana	492	382	-22
156	Nicaragua	868	381	-56
157	Namibie	272	359	32
158	Guinée équatoriale	573	307	-46
159	Tadjikistan	688	303	-56
160	Trinité-et-Tobago	211	292	38
161	Gibraltar	211	286	36
162	Cuba	162	284	75
163	Sint-Maarten (partie néerlandaise)	0	274	-
164	Zambie	196	229	17
165	Saint-Barthélemy	0	201	-
166	Laos	290	197	-32
167	Mozambique	42 762	194	-100
168	Tunisie	0	188	-
169	Corée du Nord	76	153	100
170	Papouasie - Nouvelle-Guinée	483	138	-71
171	Saint-Marin	186	115	-38
172	Estonie	0	106	-
A	Lituanie	0	96	-
174	Aruba	89	82	-8
175	Guyana	72	78	9
176	Jamaïque	133	76	-43
177	Gambie	74	71	4
178	Lettonie	0	66	-
179	Guam	132	64	-52
180	Maldives	64	57	-11

181	Curaçao	0	56	-
182	Maroc	0	49	-
183	Croatie	0	43	-
184	Cap-Vert	53	42	-22
185	Bulgarie	0	40	-
186	Royaume-Uni	59	35	-41
187	Bermudes	47	32	-31
188	Slovénie	22	31	39
189	Allemagne	30	29	-3
190	Territoires britanniques de l'océan Indien	0	29	-
191	Seychelles	52	29	-45
192	Suriname	16	29	76
193	Lesotho	1	27	2330
194	Nouvelle-Calédonie	0	24	-
195	Portugal	0	24	4711
196	Pays NDA ou indéterminés	12	21	83
197	Suisse	0	20	-
198	Sainte-Hélène, Ascension et Tristan da Cunha	0	20	-
199	Timor-Oriental	0	16	-
200	Brunei	31	14	-55
201	îles Géorgie du Sud et Sandwich du Sud	3	9	213
202	São Tomé-et-Principe	4	7	65
203	Belize	4	6	66
204	Belgique	2	5	133
205	Bahamas	0	4	1995
206	îles Marshall	0	4	-
207	îles Salomon	0	3	-
208	Antigua et Barbuda	0	2	2146
209	Ceuta	1	2	225
210	Dominique	15	2	-85
211	Érythrée	69	2	-97

212	Luxembourg	1	2	34
213	Vanuatu	27	2	-93
214	Samoa	0	2	-
215	Polynésie française	0	1	-
216	Espagne	1	1	100
217	Melilla	0	1	-
218	Mayotte	0	1	988
219	Îles Turcs-et-Caïcos	0	1	295
220	Autriche	3	1	-66
221	Italie	1	1	25
222	Sainte-Lucie	0	1	-
223	Terres australes françaises	0	1	-
224	Saint-Vincent-et-les-Grenadines	0	1	213
225	Saint-Pierre-et-Miquelon	0	1	-
226	Pays-Bas	1	1	-57
227	Finlande	0	0	1685
228	Irlande	0	0	14
229	Danemark	1	0	-42
230	Grèce	0	0	-4
231	Liechtenstein	0	0	470
232	République tchèque	0	0	19
233	Saint-Christophe-et-Nevis	0	0	-23
234	Suède	0	0	-23
235	Roumanie	6	0	-97
236	Îles vierges britanniques	1	0	-94
237	Pologne	0	0	-54
238	Malte	0	0	95
239	Chypre	0	0	-55
240	Slovaquie	0	0	-
241	Chine	3	0	-100
242	Îles Féroé	0	0	-
243	Swaziland	0	0	-100
244	Îles Falkland	0	0	-

245	Grenade	0	0	-100
246	Îles Cayman	25	0	-100
247	Bhoutan	0	0	-
248	Fidji	1	0	-100
249	États fédérés de Micronésie	0	0	-
250	Macao	64	0	-100
251	Tonga	0	0	-
252	Antarctique (non compris TF, BV, GS).	0	0	-100
253	France (retour)	0	0	-
254	Angola	2	0	-100
255	États-Unis (EUAN)	0	0	-
256	Australie	0	0	-
257	Inde	0	0	-
258	France (retour)	0	0	-
	TOTAL	25 295 686	26 299 271	4%

De l'importation de matières premières pharmaceutiques, en France, à l'exportation de médicaments à usage humain : aspects réglementaires et économiques

Depuis 2012, le marché pharmaceutique français est en récession, principalement à cause des baisses de prix et la généralisation du tiers-payant contre génériques. A cela s'ajoute, une fiscalité des plus lourdes d'Europe. Pour diminuer les coûts de fabrication et continuer à dégager des profits importants, l'industrie pharmaceutique a segmenté la production d'un médicament. Aujourd'hui, 80% des principes actifs proviennent de Chine et d'Inde. Pour faire face à ces importations massives de principes actifs, en provenance de pays-tiers à l'Union Européenne, une nouvelle réglementation est apparue en 2013. Il est maintenant obligatoire de posséder une confirmation écrite de conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication de l'Union Européenne, signée par l'Autorité Compétente du pays exportateur de la marchandise. De plus, dans le but de renforcer les inspections une coopération entre les différents pays européens a été mise en place. La mondialisation de la fabrication des médicaments a entraîné une dépendance stratégique de l'Europe vis-à-vis des pays asiatiques, des ruptures d'approvisionnement, des pénuries pour les patients et une perte de savoir-faire. Et, l'utilisation des prix de transfert concernant ces transactions, dans l'industrie pharmaceutique, a permis d'optimiser les bénéfices des groupes internationaux.

Pour compenser la diminution du marché français, aujourd'hui, la moitié du chiffre d'affaires est réalisée à l'international, via les exportations. Différents documents réglementaires devront être soumis à l'ANSM (pour les AMM France) pour pouvoir exporter hors Europe. Si aucune AMM n'est disponible en France, il faudra réaliser une déclaration d'exportation à l'ANSM. Dans les autres cas, il est possible d'utiliser un certificat de médicament, un certificat libre vente ou une autorisation d'exportation, selon les exigences du pays importateur. Cependant, la majorité de ces exportations se fait vers l'Europe, marché mature, alors qu'il existe des nouveaux marchés (Brésil, Chine), où les croissances dépassent 10% par an. L'accès de la population des pays émergents à un meilleur niveau de vie, associé à une convergence des pathologies chroniques, initialement dans les pays riches, vers les pays en plein développement (diabète, asthme), renforcera encore dans les années à venir les échanges mondiaux. Et cela, même si l'exportation risque de diminuer, au profit de la production locale de génériques, plus importante.

Mots clés : Mondialisation, importation, matières premières pharmaceutiques, exportation, médicament à usage humain, santé publique, réglementation, économie de la santé

From importation of pharmaceutical raw materials, in France, to export of medicinal products for human use : regulatory and economic aspects

Since 2012, the French Pharmaceutical market is fallen back into recession, mainly because of lower prices and the generalization of third-party payment against generics. Added to this, it has one of the heaviest taxations in Europe. To reduce manufacturing costs and continue to make a significant profit, the pharmaceutical industry has segmented the production of a drug. Today, 80% of active pharmaceutical ingredients come from China and India. To cope with the massive imports of active ingredients from countries outside of the European Union, a new European regulation appeared in 2013. It's now obligatory to provide written confirmation of compliance with Good Manufacturing Practices of the European Union, signed by the competent authority of the exporting country of the goods. In addition, in order to strengthen inspections, a cooperation between different European countries has been set up. The globalization of drug manufacturing led to a strategic dependence of Europe towards Asian countries, supply disruption, shortages for patients and loss of know-how. The use of transfer pricing for these transactions, within the pharmaceutical industry, has optimized profits of the multinationals.

To compensate for the reduction in the French market, half of the pharmaceutical turnover is carried internationally, via exports. Various regulatory files should be submitted to ANSM (for French Marketing Authorization, MA) to be allowed to export outside Europe. If no MA is available in France, it would require an export declaration. In other cases, there is a possibility of using a medicinal product certificate, free sale certificate or an export statement, according to the requirements of the importing country. However, the majority of these exports are moved towards Europe, a mature market, while new markets, like Brazil and China, have growth, that exceeds 10% per year. Access for populations in emerging countries to a higher standard of living, combined with the convergence of chronic diseases, from rich countries, to the rapidly developing countries (diabetes, asthma), can only increase world trade in the coming years, meaning that, export may even decrease in favor of the benefit of the local generic products.

Keywords : Globalization, importation, active pharmaceutical ingredients, export, public health, regulatory, Health Economics.