

L'avenir de la recherche européenne dans le domaine pharmaceutique

L'Europe dispose d'une base scientifique forte mais soutient trop peu la recherche et les chercheurs.

L'avenir de la recherche pharmaceutique passe par une rétribution équitable de l'innovation qui doit être considérée comme un investissement et non un coût.

L'innovation est source de compétitivité.

La compétitivité industrielle et la santé publique ne sont pas des objectifs incompatibles mais complémentaires.

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

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

L'Europe à la traîne

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

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

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

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

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

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

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

Une industrie pharmaceutique européenne moins attractive

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

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

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

- un processus d'enregistrement plus rapide des nouveaux médicaments, en particulier pour les médicaments faisant l'objet d'une procédure « *fast track* » par la « *Food and Drug Administration* » ; en moyenne, une année s'écoule entre le lancement du médicament aux Etats-Unis et le lancement de ce même médicament dans le premier pays de l'Union européenne ;

- à ce délai au niveau de l'enregistrement s'ajoutent des délais significatifs pour obtenir le remboursement dans les pays pratiquant des contrôles de prix, à savoir la quasi-totalité des pays européens à l'exception de l'Allemagne (où les firmes doivent cependant appliquer aujourd'hui un rabais de 16 % sur les ventes de médicaments innovants) et du Royaume-Uni (où NICE, National Institute for Clinical Excellence, limite la diffusion des nouveaux produits via ses recommandations aux prescripteurs) ; diverses études montrent que plus de 2 ans s'écoulent entre le lancement d'un nouveau produit sur le premier marché de l'Union européenne et son lancement sur le dernier marché de l'Union.

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

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

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

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

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

pour les produits hors brevets. Nombreux sont les pays européens où le prix de lancement des nouveaux produits est à un niveau insuffisamment rémunérateur ce qui ne permet pas aux firmes de financer la totalité de leurs investissements en R&D durant la période où le produit est sous brevet.

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

Troisième point : la base scientifique. L'environnement aux Etats-Unis, plus favorable à la R&D, n'est pas seulement une question de laisser-faire économique, mais témoigne d'une politique de R&D et industrielle clairement affichée par le gouvernement américain. Pour ne citer que deux exemples :

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

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

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

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

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

Le principe de précaution est important et nous incite à réfléchir sur les risques de toute technologie nouvelle.

Cependant, ce principe de précaution, qui doit illustrer la prudence élémentaire dans le développement de toute technologie nouvelle, a été érigé par certains en véritable dogme, voire en opposition frontale au progrès.

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

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

Pour une vraie politique de recherche européenne

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

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

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

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

gique fort sans une industrie pharmaceutique forte.

Si elle veut continuer à jouer un rôle clé dans la recherche pharmaceutique future, l'Europe doit se doter d'une véritable plate-forme technologique réunissant tous les acteurs autour d'un agenda de recherche stratégique, il s'agit de maximiser les collaborations et de minimiser les duplications et gaspillages de ressources au plan structurel.

Le cadre réglementaire a une forte influence sur le dynamisme de la recherche et l'exploitation de ses résultats. L'Europe réglemente plus que ses principaux concurrents, en particulier les Etats-Unis, et elle réglemente souvent mal. En Europe, il existe trop souvent un excès de règles, les règles communautaires viennent se superposer à des règles nationales, ou vice-versa, sans remise en cause. En ce qui concerne le médicament, nous avons bâti une Europe de la réglementation contrairement à une Europe de l'harmonisation ou de la simplification et nous n'avons toujours pas d'Europe du médicament !

Si l'on veut que l'Europe reste un poumon du développement scientifique et médical, il convient de dégager de bonnes pratiques pour la mise en place d'une politique publique visant à encourager les investissements en R&D. En ce qui concerne le secteur du médicament, cela passe par :

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

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

L'innovation, source de compétitivité

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

Les gouvernements nationaux ont un rôle clé à jouer en ce domaine. Selon les dernières données disponibles (IMS), 70 % des ventes de nouveaux médicaments mis sur le marché mondial au cours des 5 dernières années sont réalisées sur le marché américain, contre 19 % sur le

marché européen. Lorsqu'on évalue la politique européenne du médicament, les résultats ne sont

pas encourageants. L'argent appelle l'argent et les investissements se déplacent là où les affaires se réalisent. Durant les années 90, le marché nord-américain a augmenté deux fois plus vite que le marché européen dans son ensemble. Ce différentiel de croissance s'est accru au cours des cinq dernières années, la croissance du marché américain en termes réels s'élevant à 12,9 % contre 6,2 % pour le marché européen.

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

valeur ajoutée et devenant dépendante des Etats-Unis pour le développement de nouveaux produits ».

Vers une stratégie ambitieuse et généreuse

Il me paraît enfin indispensable de parler de l'énorme challenge pour l'industrie pharmaceutique et le monde politique que pose l'exclusion des pays les moins avancés dans le développement technologique et dans l'accès aux soins. Personne n'est totalement responsable de ce problème mais la responsabilité de chacun est engagée. Dans le cadre de

partenariats publics-privés avec les gouvernements, les organisations internationales et les organisations non gouvernemen-

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

L'accès des pays en voie de développement aux médicaments ne peut être réglé uniquement à partir d'une offre de médicaments à prix réduits à ces pays. Les patients de ces pays ne percevront aucu-

ne amélioration dans leur accès aux médicaments sans la mise en place d'une infrastructure médicale appropriée, sans le financement suffisant de leurs besoins de santé et sans l'existence d'une volonté forte des gouvernements nationaux de leur procurer les traitements nécessaires. C'est en effet là que résident les barrières réelles à l'accès aux

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

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

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

