

**L'ATTRACTIVITE ET LA COMPETITIVITE
DE LA FRANCE :
ENQUETE DU LEEM AUPRES DES INDUSTRIES DE SANTE**

Rapport Final

Septembre 2010



SOMMAIRE

I. MESSAGES CLE ET CONCLUSION	4
A. Objectifs et grandes lignes de l'approche	4
B. Les points saillants de l'enquête	4
1. Un marché qui reste relativement attractif	5
2. Une tradition industrielle de grande qualité, obérée par une perception de l'environnement social en décalage avec la réalité	5
3. Un environnement de Recherche & Développement très performant, au potentiel sous exploité	6
4. La perception positive d'un environnement politique qui évolue.....	8
C. Un volet de recommandations concrètes proposé par le LEEM à partir des enseignements de l'enquête	9
1. Développer la convergence d'intérêts entre les acteurs grâce à des actions de communication ciblées	9
2. Réaliser le potentiel de la Recherche française	10
II. INTRODUCTION :	
 RATIONNEL ET METHODOLOGIE DE L'ENQUETE DU LEEM	12
A. Objectif : identifier de nouveaux leviers d'amélioration de l'attractivité de la France et de sa perception pour les investissements des industriels du médicament	12
B. La participation de 73 acteurs clé appartenant à 19 laboratoires majeurs représentant plus des deux tiers du marché en France.....	13
1. Fonctions interrogées	13
2. Laboratoires participants à l'enquête	14
3. Déroulement des entretiens	16
C. 16 experts de l'environnement de la santé en France ont apporté un éclairage complémentaire.....	18
III. LES CRITERES DE DECISION D'INVESTISSEMENT DES INDUSTRIELS ET LES GRANDS FACTEURS D'INFLUENCE	19
A. Deux grandes tendances structurelles influencent fortement les décisions d'investissement et leur localisation.....	19
1. Les écarts de croissance constatés entre les grands pôles économiques au niveau mondial, d'une part, et les contraintes sur les coûts de santé dans les marchés « mûrs » d'autre part (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Japon...) font émerger les « BRIC » (Brésil, Russie, Inde, Chine) et quelques autres pays (Mexique, Turquie, ...) comme les principaux gisements de croissance à venir pour les industriels de la santé 19	
2. Le développement des génériques dans les grands marchés développés, portés par des politiques plus volontaristes et par l'échéance du brevet de nombreuses grandes molécules, affecte profondément le niveau des investissements industriels et promotionnels.....	20
B. Trois facteurs de décision d'investissements très importants dans le choix de la localisation sont indépendants de l'environnement des pays	21
1. Capillarité des investissements	21
2. Qualité du management local et performance historique des filiales / sites	21
3. Nationalité du groupe investisseur	22



C.	Le poids de l'environnement du pays d'investissement et les critères de décision de la localisation	23
1.	La vision de la Recherche : la qualité et l'accessibilité des compétences pour un fonctionnement en réseau	23
a.	Un environnement en profonde mutation	23
b.	Deux critères essentiels de choix de la localisation : l'accès aux sources de l'innovation et à une masse critique de compétences	25
c.	... Associés à d'autres facteurs de choix importants	26
2.	La vision du Développement : la loi du triangle « qualité / rapidité / coût »	26
3.	La vision des Affaires Industrielles : accompagner les mutations et se positionner sur les productions à forte valeur ajoutée	29
a.	Des outils industriels nécessitant des transformations profondes	29
b.	Des enjeux significatifs de transformation et de productivité dans les pays développés	31
c.	Des facteurs d'attractivité clairement identifiés pour les choix d'investissements industriels	31
4.	La vision des représentants des opérations commerciales : prédictibilité et reconnaissance de l'innovation	32
a.	Les décisions d'investissements des opérations commerciales	32
b.	Les grands facteurs d'attractivité des marchés	34
IV.	LA POSITION RELATIVE DE LA FRANCE FACE A CES CRITERES	36
A.	Un marché qui reste attractif en termes de taille, d'accès au marché et de régulation	36
B.	Une tradition industrielle de grande qualité, obérée par une perception de l'environnement social en décalage avec la réalité	39
C.	Un environnement de Recherche & Développement très performant, au potentiel sous exploité	41
D.	Une plateforme de recherche clinique aux standards internationaux, à l'efficacité perfectible	45
E.	Une perception assez partagée d'un environnement économique et culturel ne favorisant pas suffisamment l'entreprise privée et les valeurs associées	47
F.	... Mais la perception positive d'un environnement politique qui évolue	48
V.	LEVIERS D'AMELIORATION ESSENTIELS EVOQUES LORS DES ENTRETIENS.	49
A.	Leviers généraux aux industries de santé	49
B.	Leviers spécifiques aux industries du médicaments	50
1.	Attractivité du marché & accès au marché	50
2.	Recherche	51
3.	Développement	52
4.	Production et distribution	52
VI.	ANNEXES	53
	Annexe 1 : Responsables et Dirigeants de l'industrie du médicament interrogés	54
	Annexe 2 : Responsables d'organismes de recherche publique, d'organismes publics de financement, d'autres industries de santé, et acteurs clé de l'environnement interrogés ...	55



I. MESSAGES CLE ET CONCLUSION

A. Objectifs et grandes lignes de l'approche de l'enquête

Au début de l'année 2009, le Président du LEEM, Monsieur Christian Lajoux, a souhaité conduire une grande enquête sur la **perception qu'ont de la France les centres de décision des grands groupes industriels du médicament** comme destination de leurs investissements. Cette initiative s'inscrivait alors dans la perspective de la tenue du CSIS en octobre 2009, et elle a aujourd'hui vocation à venir nourrir avec des **propositions concrètes** les orientations qui y ont été décidées depuis.

La **méthodologie** retenue s'est appuyée sur des entretiens qualitatifs destinés à recueillir la perception de l'attractivité de la France auprès d'un panel de grands acteurs du médicament, **leaders mondiaux** originaires de pays à tradition industrielle dans ce domaine (France, Royaume-Uni, Allemagne, Suisse, Etats-Unis, Japon), et quelques **acteurs clé nationaux en France**.

Il a été proposé de participer à cette enquête aux 20 leaders mondiaux du médicament, ainsi qu'aux 5 plus grands acteurs du médicament en France. Sanofi aventis faisant partie des 2 ensembles, 24 groupes pharmaceutiques ont été sollicités et 19 d'entre eux ont accepté de participer à l'enquête. Parmi les **73 personnes**¹ qui ont été interrogées au sein de ces groupes, **55%** avaient un **périmètre de responsabilité mondial** et **18%** un **périmètre de responsabilité européen**.

La Recherche publique étant rapidement ressortie comme un atout potentiel de la France, il a paru important de compléter l'enquête dans un deuxième temps par des entretiens auprès de responsables d'**organismes de recherche publique** actifs dans le domaine de la santé et des sciences de la vie, et d'une sélection d'**acteurs clé de l'environnement** (organismes publics de financement, autres industries de santé, ...).²

B. Les points saillants de l'enquête

1. Un marché qui reste relativement attractif
2. Une tradition industrielle de grande qualité, obérée par une perception de l'environnement social en décalage avec la réalité
3. Un environnement de Recherche & Développement très performant, au potentiel sous exploité
4. La perception positive d'un environnement politique qui évolue

¹ Voir liste en annexe 1

² Voir liste en annexe 2



1. Un marché qui reste relativement attractif

- La France est par sa taille un des deux grands marchés européens et le troisième marché mondial après les Etats-Unis et le Japon (2008).
 - En revanche, à l'instar des pays d'Europe de l'Ouest, elle est aujourd'hui prise en étau entre deux grandes forces géoéconomiques dont l'attractivité est forte :
 - Les **Etats-Unis d'Amérique**, premier marché mondial, presque quatre fois plus gros que le n°2, où la baisse prévisible des niveaux de prix sera compensée par un afflux de plus de 30 millions de patients supplémentaires ;
 - Les **pays émergents**, qui affichent une croissance attendue beaucoup plus forte que les pays développés, dont les marchés mûrs sont fortement contraints par la maîtrise nécessaire des coûts de santé.
- L'attraction exercée par les pays émergents sur les flux d'investissement est d'autant plus forte que :
- La croissance attendue est associée à une taille de marché importante (Chine, Inde, Russie, Brésil,...) ;
 - Ces pays demandent des investissements locaux pour accéder à leur marché.

2. Une tradition industrielle de grande qualité, obérée par une perception de l'environnement social en décalage avec la réalité

La perception de l'environnement industriel de la France est très positive sur de nombreux aspects, ce qui explique sa position de **premier producteur et premier exportateur de médicaments en Europe**, et de troisième exportateur mondial :

- La qualité des ingénieurs et des techniciens ;
- L'existence d'une infrastructure de transports et de télécommunications ;
- Une tradition industrielle forte dans le domaine du médicament, issue de la politique d'investissements conduite à la fin du XXème siècle ;
- La qualité du système de distribution des médicaments.

En revanche, la **perception de l'environnement social n'est pas bonne**. Ceci est essentiellement imputable à trois facteurs largement médiatisés hors de France :

- La législation sur les 35 heures ;
- Le climat social et en particulier les mouvements de grève dans les transports et la fonction publique ;
- Les séquestrations de dirigeants d'entreprises.



Cette **perception** est **nuancée** par les industriels qui ont une connaissance plus intime de la France, et s'avère selon eux en **décalage avec la réalité** :

- La bonne productivité de sa main d'œuvre lui permet, selon certains, d'être plus compétitive que des pays ayant mis en place des politiques fiscales extrêmement favorables (l'Irlande, par exemple, où les niveaux de salaires élevés absorbent les économies fiscales) ;
- Le pays se réforme dans un climat social qui reste, jusqu'à présent, assez paisible : assouplissement des 35 heures et législation sur les heures supplémentaires, réforme des régimes spéciaux de retraite et d'assurance maladie, instauration du service minimum,... ;
- D'autres pays connaissent également un environnement du travail complexe et contraignant et des relations sociales parfois tendues (Italie, Allemagne, Hollande).

Le « taux d'équipement » en usines de médicaments est d'ores et déjà important en France, alors que l'industrie du médicament traditionnelle connaît globalement une situation de surcapacité due au développement des génériques. Compte tenu de la rareté des grands projets d'investissements industriels (capillarité des sites existants, rationalisations en cours des outils de production, montants associés) et de l'attractivité des pays émergents, il ne faut pas s'attendre à des investissements importants dans ce domaine en Europe de l'Ouest.

Néanmoins, des efforts d'accompagnement de l'amélioration de la productivité sont nécessaires, pour limiter le risque de désinvestissements et défendre le tissu industriel existant. Il existe en effet selon les industriels une certaine résistance française à la transformation qui, si elle semble limiter les pertes d'emplois à court terme, condamne la compétitivité de l'outil industriel à moyen terme par un déficit d'adaptation et de compétitivité.

Enfin, capter les investissements dans de nouveaux outils de production de biomédicaments (qui ne seront pas de la même ampleur que ceux consentis pour les usines de production « classique », ni en valeur, ni en termes d'emplois) tiendra plus de la compétitivité et de l'attractivité de l'amont de la chaîne, au niveau de la Recherche. C'est là que les efforts importants doivent être exercés.

3. Un environnement de Recherche & Développement très performant, au potentiel sous exploité

La France bénéficie d'atouts importants pour être un acteur mondial performant de la recherche et du développement dans le domaine des sciences de la vie, notamment :

- La force de frappe de la Recherche Publique dans le domaine biomédical, avec de grands organismes réputés mondialement (INSERM, CNRS, Institut Pasteur, Institut Curie, CEA,...), bien classés dans les indices d'impact ;
- L'excellence française dans des domaines comme l'ingénierie, les mathématiques, la physique,... alors que la pluridisciplinarité émerge comme un levier critique de la performance de la Recherche ;
- La qualité du système de santé et le niveau de compétence des cliniciens, en médecine « de terrain » comme en recherche clinique ;
- La réputation de leaders d'opinion de dimension internationale dans plusieurs domaines thérapeutiques (cancer, sida, infectiologie, SNC,...).



La France, contrairement à d'autres pays, **n'arrive pas à transformer ces atouts en véritables avantages compétitifs**. Les raisons sont multiples et de plusieurs ordres :

- La Recherche dans les sciences de la vie n'a pas bénéficié, par le passé, d'une politique d'investissements forte, focalisée et coordonnée :
 - À l'image de ce que le pays a su accomplir pour la Recherche fondamentale et appliquée dans des domaines d'excellence aujourd'hui reconnus (atome, aéronautique,...) ;
 - La politique d'investissements des années 80 - 90 dans le secteur du médicament ayant en outre privilégié, avec succès, la dimension industrielle.

- L'éclatement de la Recherche Publique, qui se traduit par l'existence de nombreux acteurs (organismes nationaux de Recherche, agences d'évaluation, agences de financement, universités et centres hospitalo-universitaires, pôles d'excellence,...), et qui a conduit à la mise en place en 2009 de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé ».

Cette initiative est appréciée des industriels qui la connaissent et ils la considèrent comme un pas dans la bonne direction, qui doit se concrétiser rapidement par des mesures visibles, notamment la mise en place du « guichet unique ».

- La relative dispersion des investissements publics ne favorise pas l'émergence de grands pôles (« bio-clusters ») ayant la masse critique pour déployer une ambition visible à l'international.

Même si l'autonomie des Universités et l'émergence de pôles de compétitivité sont appréciées sur le principe, leur nombre et leur éparpillement ne favorisent pas une interface efficace avec les industriels, notamment lorsque les centres de décision de R&D sont localisés hors de France. De même, le nombre de cancerpôles, de génopôles,... est le reflet d'une structure complexe et fragmentée.

En revanche, la sélection envisagée de cinq Instituts Hospitalo-Universitaires devrait sans doute permettre de créer une maille structurelle mieux adaptée aux besoins des industriels et à une visibilité internationale.

- L'insuffisance du nombre de Partenariats Publics-Privés traduit des difficultés plus importantes que dans d'autres pays à collaborer, pour un ensemble de raisons :

- Des processus d'évaluation et de valorisation des projets à optimiser
 - . Insuffisante prise en compte du besoin de **sélectivité**, des exigences des marchés et du contexte réglementaire pour être compétitif au niveau international ;
 - . **Complexité** et **lenteur** du processus dus au nombre d'interlocuteurs impliqués et à l'absence de convergence ;
- Un environnement culturel français qui évolue, mais qui **oppose encore trop les mondes du public et du privé** : parcours de formation, modalités d'évaluation des chercheurs, forte aversion au risque de la part, non seulement des chercheurs, mais aussi des industriels et des financeurs.

Les symptômes sont multiples : insuffisance de **mobilité** entre public et privé, insuffisance **d'orientation industrielle des projets**, manque de reconnaissance de **l'intérêt de la recherche appliquée et translationnelle**, faible attractivité de la France pour les **chercheurs internationaux** (hormis les grands centres d'excellence),...



- **Un problème d'image de notre Recherche** qui doit mieux refléter sa valeur auprès des industriels à l'international, mais également vis-à-vis de l'ensemble du tissu national : grand public, partenaires sociaux, medias et décideurs politiques.

4. La perception positive d'un environnement politique qui évolue

En synthèse, la France est perçue comme faisant partie des grands pays industrialisés offrant un environnement politique stabilisé, une infrastructure de transport et de télécommunications de qualité, des compétences reconnues dans les domaines techniques, médicaux et scientifiques, et un marché attractif en termes de taille et d'accès au marché.

Elle se situe au sein d'un bassin de compétition naturel que constitue l'Europe de l'Ouest, prise dans l'étau d'un fort décalage de croissance avec les pays émergents et du potentiel de résistance des Etats-Unis d'Amérique (taille du marché et intégration linguistique, réglementaire, et du système de santé par comparaison à la mosaïque européenne ; compétitivité de la Recherche,...).

La France se distingue cependant du reste de l'Europe par une **volonté politique** affichée de considérer les **industries de santé** comme un **secteur stratégique**, qui s'accompagne d'un ensemble de **mesures et d'initiatives concrètes** saluées par l'industrie, en particulier :

- Relance du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé) avec l'implication du plus haut niveau de l'État et de 3 Ministères (Économie, Industrie et Emploi ; Enseignement Supérieur et Recherche ; Santé et Sports) ;
- Rencontres « R&D Dating », initiées en 2009 sous l'égide de la Présidence de la République ;
- Organisation des États Généraux de l'Industrie, où les industries de santé étaient une des 5 filières industrielles qui ont fait l'objet d'un groupe de travail spécifique ;
- Lancement du Grand Emprunt, avec une place importante accordée à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche ;
- La mise en place en 2009 de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé » pour coordonner l'action de la Recherche Publique dans le domaine ;
- « La santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies », axe prioritaire n°1 de la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation ;
- La réforme du Crédit Impôt Recherche en 2008, largement appréciée des industriels mais pas toujours comprise, notamment au sein des centres de décision internationaux.



Il convient de **faire levier sur cette volonté politique**, en particulier en capitalisant et en exprimant les atouts importants de la France, notamment dans le domaine de la Recherche Publique.

On ne pourra améliorer l'efficacité de la Recherche en France dans le domaine de la santé qu'à trois conditions :

1. Réduire le décalage entre réalité et perception, notamment du point de vue des grands groupes internationaux ;
2. Initier une stratégie de communication vis-à-vis des principales parties prenantes de l'environnement français, afin de développer une convergence d'intérêt, une cohérence des politiques et des approches solidaires ;
3. Poursuivre les réformes d'organisation de la Recherche et mettre en œuvre une politique volontariste et ambitieuse de promotion de l'excellence française et de développement des partenariats publics-privés.

C. Un volet de recommandations concrètes proposé par le LEEM à partir des enseignements de l'enquête

1. Développer la convergence d'intérêts entre les acteurs grâce à des actions de communication ciblées

- Vers les grands groupes industriels, et en particulier les patrons de filiales en France, qui doivent être considérés comme de véritables ambassadeurs de la compétitivité du pays au sein de leur entreprise ;
- Vers les acteurs de la recherche publique et privée, pour accroître la connaissance réciproque des environnements et des contraintes, et à terme pour développer et renforcer les partenariats ;
- Vers les partenaires sociaux, pour faire comprendre les enjeux liés à la perception de l'environnement social en France et contribuer à réduire le décalage entre perception et réalité ;
- Vers les décideurs politiques et les autorités à tous les niveaux, pour rappeler la valeur économique créée par les industries de santé, et le levier qu'est la santé pour améliorer le bien être de la population et la compétitivité des entreprises françaises (« la santé, facteur de productivité »).



2. Réaliser le potentiel de la Recherche française

- Soutenir et prolonger l'action de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé », en particulier en faisant levier en termes de communication sur les partenariats réussis (« success stories ») ;
- Activer « l'Alliance de la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé », créée en miroir de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé », avec pour vocation de :
 - a. **Fédérer** les grands acteurs de la recherche privée dans les sciences du vivant — médicaments, vaccins, dispositifs médicaux (en particulier diagnostics), imagerie, santé animale,... — et constituer une plateforme d'échange, de discussion, et de recommandations communes ;
 - b. S'ériger comme un **interlocuteur** naturel, légitime (représentatif de l'industrie privée) et privilégié de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé » et proposer, conjointement, des **recommandations** pour améliorer l'efficacité globale de l'organisation de la Recherche et en superviser la mise en œuvre ; par exemple :
 - Identification de **domaines prioritaires de Recherche**, en cohérence avec les **priorités de santé publique** ;
 - Plateforme de recommandations concrètes pour faciliter la **création et le financement de partenariats publics-privés** dévolus à des **projets de recherche industrialisables et économiquement viables** ;
 - . Mesures visant à clarifier la politique de **valorisation** et adapter les processus **d'évaluation** des projets : critères d'évaluation retenus, niveau de sélectivité, accélération et non redondance de l'évaluation par plusieurs instances,... ;
 - . Mesures favorisant les **activités** et les **modalités de financement de recherche fondamentale et translationnelle** : évaluation et accompagnement de projets de transfert, labellisation et/ou décision de financement liée à la valorisation et aux engagements des inventeurs, notamment en termes de contrôle et de direction des sociétés créées,... ;
 - . Développement d'une culture de création de **valeur scientifique et médicale**, mais aussi **industrielle et économique** ;
 - . **Veille** sur les pratiques de transfert et d'accélération à **l'international** ;
 - Travail de **cartographie des expertises** et des domaines d'excellence ;



- Initiatives pour améliorer la **formation** et les **carrières** des chercheurs et optimiser la filière de la Recherche en France, dans le domaine des sciences du vivant :
 - . Formation spécifique à la Recherche dans le domaine des sciences du vivant ;
 - . Carrières et mobilité ;
 - . Évaluation des chercheurs, qui doit faire une part plus grande aux dépôts de brevets, à la valorisation et aux partenariats industriels, et plus seulement aux publications ;
 - . Intéressement des chercheurs aux transferts et à la valorisation ;
 - . Établissement des passerelles entre les disciplines concourant aux découvertes de demain,... ;
 - Propositions d'adaptation de la législation pour maintenir et améliorer la **compétitivité de l'environnement réglementaire** français par rapport aux autres pays (expérimentation animale, cellules souches, protection de la propriété intellectuelle, valorisation de l'innovation,...) ;
 - Mesures facilitant les opérations de **recherche clinique** (contractualisation, part de la recherche clinique dans l'évaluation des cliniciens,...) ;
 - Création d'un « **Prix de la recherche Française pour les Sciences du Vivant** » ;
 - Mise en œuvre d'un **plan de communication à l'international** ;
 - Fédération du **réseau de chercheurs d'origine française installés à l'international**, afin de consolider les passerelles entre Recherche française et acteurs internationaux.
- ... Et ainsi se renforcer sur les deux piliers public et privé de la Recherche et constituer un levier stratégique d'attractivité de la France pour la Recherche et le Développement dans le domaine des sciences de la vie et de la santé.



II. INTRODUCTION :

RATIONNEL ET METHODOLOGIE DE L'ENQUETE DU LEEM

A. Objectif : identifier de nouveaux leviers d'amélioration de l'attractivité de la France et de sa perception pour les investissements des industriels du médicament

Au début de l'année 2009, le Président du LEEM, Monsieur Christian Lajoux, a souhaité conduire une grande enquête sur la **perception qu'ont de la France les centres de décision des grands groupes industriels du médicament** comme destination de leurs investissements.

Les objectifs de ce projet, dont la réalisation a été confiée à AEC Partners, cabinet de conseil spécialisé dans le domaine de la santé, étaient les suivants :

1. Objectiver et documenter les facteurs et critères d'évaluation qui orientent les décisions d'investissement des grands groupes industriels du médicament :
 - Investissements de Recherche et de Développement, notamment en recherche clinique internationale ;
 - Investissements en capacité de production et de distribution ;
 - Investissements opérationnels et commerciaux (par exemple, choix de la France comme localisation d'un Siège Européen, décisions de lancement pour les nouveaux produits, niveau d'investissement commercial et promotionnel,...) ;
2. Recueillir leur perception de l'attractivité et du positionnement de la France face à ces critères, et vis à vis des autres pays en compétition pour capter les investissements ;
3. Recenser les mesures qu'il conviendrait de prendre pour faire évoluer positivement cette perception et accroître le niveau d'investissement prévu pour les années à venir à partir, notamment, d'une analyse des meilleures pratiques et d'exemples en France ou à l'étranger.

Cette initiative s'inscrivait alors **dans la perspective** de la tenue du CSIS en octobre 2009, et elle a aujourd'hui vocation à venir nourrir, avec des **propositions concrètes**, les orientations qui y ont été décidées depuis.



B. La participation de 73 acteurs clé appartenant à 19 laboratoires majeurs représentant plus des deux tiers du marché en France

1. Fonctions interrogées

La méthodologie retenue était fondée sur un volet d'entretiens qualitatifs visant à recueillir la perception de l'attractivité de la France auprès d'un panel de grands acteurs du médicaments, **leaders mondiaux** originaires de pays à tradition industrielle dans ce domaine (France, Royaume-Uni, Allemagne, Suisse, Etats-Unis, Japon), et les fleurons de l'industrie française.

Différents points de vue ont été collectés au sein de ces entreprises, afin de disposer d'une vision complète :

- Des représentants des grandes fonctions mondiales ou régionales, les mieux à même de donner une vision de la position comparative de la France, grâce à leur proximité avec les centres de décision des investissements d'ampleur internationale ;
- Des représentants des filiales commerciales localisées en France, pour leur connaissance intime de l'environnement du système de santé et des mécanismes d'accès au marché, et pour leur perception de la vision qu'ont leur maison mère de la France.

Les représentants de 3 grands types de fonctions ont été interrogés :

- Deux fonctions qui ont le plus naturellement vocation à procéder à des investissements importants, c'est-à-dire les fonctions de Recherche & Développement d'une part, et les fonctions de Production et de Distribution d'autre part (« Supply Chain ») ;
- Un ensemble de fonctions « tertiaires », essentiellement des Directions Monde ou Europe, Opérationnelles ou Commerciales, Directions Générales de filiale France dans certains cas, ou responsables de grandes fonctions en soutien des Opérations Commerciales : Accès au Marché, Affaires Publiques, Affaires Médicales (en particulier pour leur vision du développement clinique),... ;

Nous verrons que ces fonctions, outre les propres décisions d'investissement qu'elles sont amenées à prendre (investissements promotionnels, décision de lancement de nouveaux produits et calendrier de ces lancement, localisation de certaines fonctions support, voire de sièges régionaux,...), peuvent influencer les décisions d'investissement en R&D (et en particulier dans le domaine de la Recherche Clinique), et en Production et Distribution.



2. Laboratoires participants à l'enquête

Les dirigeants des filiales en France de 20 leaders mondiaux du médicament ont été contactés au nom du LEEM :

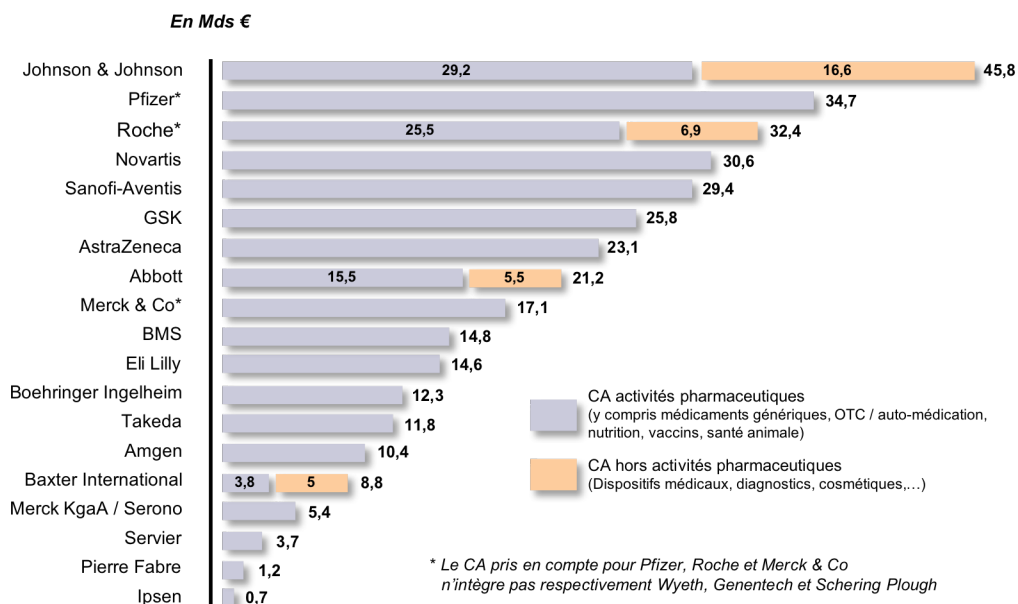
- Sur la base d'un classement par chiffres d'affaires consolidé 2008 (disponible en 2009), toutes activités confondues (médicament et autres divisions pour les groupes diversifiés) ;
- En excluant les entreprises dont l'intégration à un autre groupe était annoncée en 2009 (Wyeth, Genentech et Schering Plough, respectivement en passe d'être intégrés à Pfizer, Roche et Merck & Co).

Les 5 plus grands acteurs du médicament en France ont également été contactés.

Sanofi aventis faisant partie des 2 ensembles, c'est au total 24 groupes pharmaceutiques qui ont été sollicités.

19 d'entre eux ont accepté de participer à cette enquête.

CA Monde 2008 des 19 industriels du médicament participant à l'enquête



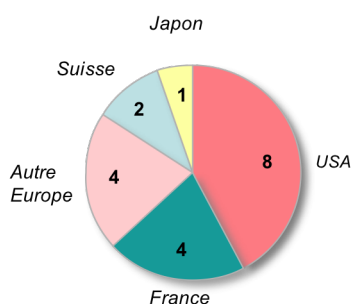
Sources : rapports annuels, sites Internet des sociétés, lefigaro.fr, journaldunet.com



Ce panel d'industriels couvre l'ensemble des nationalités initialement visées, avec une représentation plus forte des Etats-Unis avec 8 groupes (Johnson & Johnson, Pfizer, Abbott, Merck & Co, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Amgen, Baxter International) et de la France avec 4 groupes français (Sanofi-aventis, Servier, Pierre Fabre et Ipsen).

Notons que la majorité des ces acteurs (79%) sont des « pure players » dans l'industrie du médicament, seuls 4 d'entre eux (21%) étant significativement présents dans d'autres activités (dispositifs médicaux et diagnostics, cosmétiques, ...).

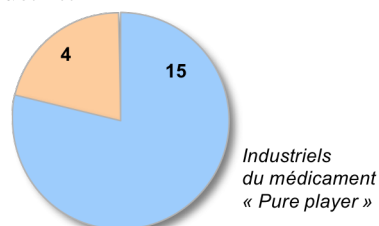
Nationalité des 19 groupes participant à l'enquête



Activité des 19 groupes participant à l'enquête

Groupes significativement présents hors médicament

- Johnson & Johnson
- Roche
- Abbott
- Baxter



Les responsables et dirigeants des grandes fonctions cibles ont été contactés sur proposition des responsables de la filiale France.

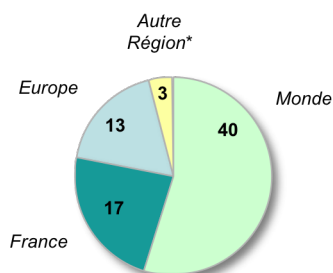
C'est au total 73 personnes qui ont été interviewées.

*Voir annexe 1,
Responsables et Dirigeants
de l'industrie du médicament interrogés*



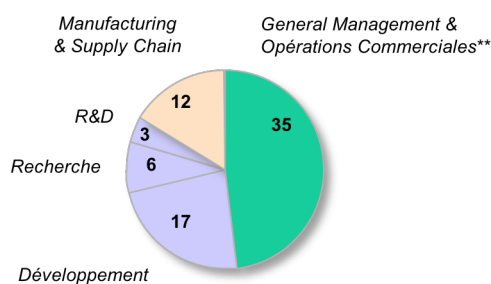
Parmi les 73 personnes interrogées au sein des groupes industriels, **55%** avaient un **périmètre de responsabilité mondial** et **18%** un **périmètre de responsabilité européen**.

Périmètre de responsabilité des dirigeants interrogés



* « Autre Région au sein de l'Europe » (2 personnes)
et « Autre Région hors Europe » (1 personne)

Fonction d'appartenance des dirigeants interrogés



** Dont Affaires Médicales, Affaires Institutionnelles,
Affaires Publiques et Communication

3. Déroulement des entretiens

Les entretiens se sont déroulés de la façon suivante :

- Par téléphone ou en face-à-face ;
- Individuellement (sauf quelques rares exceptions où 2 responsables ont souhaité être interrogés ensemble) ;
- D'une durée généralement comprise entre 45 et 90 minutes ;
- En français ou en anglais ;
- Après avoir rappelé aux personnes interrogées que le rapport respecterait l'anonymat des répondants (les groupes et personnes participantes sont identifiés, mais la confidentialité de leur position sur chacun des points abordés est respectée).



Cinq grands thèmes ont été abordés au cours des entretiens :

- Les critères de décision de localisation des investissements et leur poids relatif ;
- Les processus de décision, leurs acteurs clé, leurs influenceurs éventuels ;
- L'analyse critique de l'environnement en France, en regard des critères de décision ; la position relative de la France, ses forces, ses faiblesses ;
- Le rationnel des décisions récentes d'investissement du groupe en France et dans les pays en concurrence³ ;
- Les pré-requis et mesures clé à mettre en œuvre qui pourraient conduire à augmenter les investissements prévus en France.

Nous avons inclus dans la notion d'investissement :

- Les investissements au sens économique et comptable du terme, c'est à dire les allocations de ressources dans des actifs corporels, en distinguant, par exemple :
 - La création de capacités de production ou de centres de R&D là où il n'en existait pas auparavant (« greenfield ») ;
 - L'extension de capacités existantes ;
- Les investissements au sens de l'allocation de ressources à des emplois non amortissables au sens comptable : dépenses promotionnelles internes ou externes, en moyens humains ou non (visite médicale, études cliniques et autres moyens médico-marketing), investissements dans des accords de partenariats, ceci prenant une place significative dans le contexte des modèles de mise en réseau des compétences de recherche et de développement, dépenses externes auprès de prestataires positionnés sur la chaîne de valeur, ... ;
- Les désinvestissements, ceux-ci pouvant être conduits de manière prioritaire dans des pays moins attractifs, le cas échéant.

Nous n'avons pas retenu dans notre définition les acquisitions d'un groupe de sociétés implantées mondialement ou de produits commercialisés mondialement, mêmes si ces acquisitions représentent de loin les montants d'investissement les plus importants, en particulier dans le contexte de « grandes fusions » qui réapparaît (Wyeth, Genentech, Scherring Plough, Solvay,...). Ces investissements sont conduits en général pour des raisons indépendantes de l'environnement où sont localisés les actifs acquis.

Nous avons cherché à capturer, en revanche, les décisions d'acquisition d'actifs existant liées à un contexte local, par exemple la nécessité d'être implanté localement en R&D ou la nécessité d'investir dans une capacité de production ou de conditionnement pour accéder à un marché, ou les acquisitions donnant accès à une technologie ou un avantage compétitif du fait de la localisation des actifs acquis (usine dans des pays à faibles coûts de fabrication,...).

³ Afin de nourrir les discussions lors des entretiens, nous avons recherché les grands mouvements d'investissement et de désinvestissement réalisés en France par les industriels participant à l'enquête. Cette recherche s'est fondée sur des données publiques et s'est focalisée sur les mouvements ayant eu un impact en termes de sites (création, fermeture, cession, transfert, extension ou réduction significative de capacité, ...) et d'emplois.



C. 16 experts de l'environnement de la santé en France ont apporté un éclairage complémentaire

La capacité à nouer des partenariats et les forces de la Recherche Publique étant rapidement ressorties comme des leviers potentiels majeurs d'amélioration de l'attractivité de la France, il a paru important de compléter l'enquête, dans un deuxième temps, par des entretiens auprès de responsables :

- D'**organismes de Recherche Publique** actifs dans le domaine de la santé et des sciences de la vie ;
- Représentant les autres composantes des industries de la santé ;
- D'une sélection d'**acteurs clé de l'environnement** (organismes publics de financement,...).

Ces experts ont été interrogés à la fois pour recueillir leur propre vision de l'attractivité de la France et les faire réagir aux grandes attentes exprimées par les industriels.

16 personnes ont ainsi été interviewées, selon les mêmes principes d'entretien que les industriels du médicament.

*Voir annexe 2,
Responsables d'organismes de recherche publique,
d'organismes publics de financement,
d'autres industries de santé,
et acteurs clé de l'environnement interrogés*



III. LES CRITERES DE DECISION D'INVESTISSEMENT DES INDUSTRIELS ET LES GRANDS FACTEURS D'INFLUENCE

Le premier grand volet abordé lors des entretiens avec les industriels était les facteurs et critères influençant les décisions d'investissement et le choix de leur localisation.

Il convient de distinguer plusieurs types de facteurs :

- Tout d'abord, la localisation des investissements des industriels sont très fortement liés à la **taille des marchés** et à la **croissance attendue** ; deux grands phénomènes, intimement liés aux mutations vécues par l'industrie, les influencent aujourd'hui, de manière globale au sein des groupes industriels (c'est à dire toutes fonctions confondues) :
 - Le poids croissant des pays émergents dans le marché mondial, qui en déplace le centre de gravité ;
 - Le développement des génériques dans les pays développés, qui impacte structurellement les outils de production et force la rationalisation des structures commerciales en place ;
- Ensuite, des **critères importants pour le choix de la localisation** des investissements ne tiennent ni à l'environnement lui-même, ni à l'attractivité d'un pays dans l'absolu, mais à des **facteurs internes aux entreprises** ;
- Enfin, les critères liés à l'environnement (au delà de la taille du marché et de la croissance attendue), qu'il convient d'aborder selon les visions propres des grandes fonctions : Recherche, Développement, Production et Distribution, et Opérations Commerciales.

A. Deux grandes tendances structurelles influencent fortement les décisions d'investissement et leur localisation

1. **Les écarts de croissance constatés entre les grands pôles économiques au niveau mondial, d'une part, et les contraintes sur les coûts de santé dans les marchés « mûrs » d'autre part (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Japon...) font émerger les « BRIC » (Brésil, Russie, Inde, Chine) et quelques autres pays (Mexique, Turquie, ...) comme les principaux gisements de croissance à venir pour les industriels de la santé**

Les marchés historiques de l'industrie du médicament connaissent de forts ralentissements dus à plusieurs facteurs structurels, en particulier la nécessité de :

- Maîtriser la croissance des dépenses de santé, dans un contexte économique défavorable ;
- Réguler la croissance de la demande de soins, portée par le vieillissement des populations, les exigences des patients, et les progrès de la médecine.

Dans le même temps, des pays émergent comme les nouveaux marchés de demain, de par leur taille et leur dynamisme :

- Augmentation du pouvoir d'achat de classes de population très larges ;
- Exigences nouvelles de ces populations pour leur santé, dans un environnement où le système de protection sociale ne permet pas de tomber malade sans mettre en péril son emploi et ses revenus ;



- Mise en place progressive dans certains pays de systèmes de prise en charge de frais médicaux, publics ou privés (employeur).

Les écarts de croissance attendue entre marchés mûrs et pays émergents varient ainsi respectivement entre -2 et + 2% par an d'une part, et 8 à 15% par an d'autre part (selon les interlocuteurs, les types de produits, et selon que l'on parle en volume ou en valeur).

La stratégie des industriels est naturellement de déplacer les investissements — quasiment de toutes natures : recherche, développement, production, opérations commerciales — vers les régions où la **croissance la plus forte est attendue**, et au sein de celles-ci, là où les **marchés seront les plus importants en volume**.

Ce phénomène de fond doit être identifié comme un **facteur essentiel des décisions d'investissement**, sur lequel il semble difficile d'influer.

2. Le développement des génériques dans les grands marchés développés, portés par des politiques plus volontaristes et par l'échéance du brevet de nombreuses grandes molécules, affecte profondément le niveau des investissements industriels et promotionnels

- Le développement des médicaments génériques, plus ou moins rapide selon les pays, mais significatif partout, est un des facteurs essentiels à l'origine de la **surcapacité industrielle** constatée dans les **pays développés**.

Les génériques sont fabriqués pour une partie importante dans des sites de production délocalisés et/ou appartenant en propre aux génériqueurs. Les industries « d'innovation » sont donc contraintes de rationaliser leur outil de production, en situation de surcapacité au niveau mondial, causée par les baisses de volumes des médicaments princeps génériques. Des situations existent où les génériques sont fabriqués dans les usines où l'étaient les médicaments princeps, mais ceci ne suffit pas à compenser les baisses de volumes qui affectent ces sites.

Des sites sont touchés (réduction de capacité et d'effectifs, cession, fermeture) parce qu'ils fabriquaient une molécule tombée dans le domaine public sur un ensemble de marchés. Cela peut se produire **sans lien avec l'environnement ou l'attractivité du pays où le site est localisé**.

- De même, la baisse des volumes commercialisés de produits princeps affecte lourdement les **structures commerciales** en place : dimensionnées pour promouvoir et distribuer de grandes molécules « blockbusters », elles ne sont pas toujours **adaptées aux modes de commercialisation** qui émergent pour les **portefeuilles produits de demain** : approches plus qualitatives que quantitatives, plus ciblées, et focalisées sur les produits à forte valeur ajoutée.

Les modes de commercialisation des génériques, très spécifiques, ne permettent pas de compenser les phénomènes de rationalisation induits au sein des groupes qui commercialisaient les produits princeps.



B. Trois facteurs de décision d'investissements très importants dans le choix de la localisation sont indépendants de l'environnement des pays

Les processus de décision d'investissements et de choix de leur localisation sont fortement influencés par des facteurs internes aux entreprises, indépendants de l'attractivité ou de la qualité intrinsèque de l'environnement des pays.

1. Capillarité des investissements

Une large part d'investissements (et les recrutements associés) sont réalisés sur des sites ou des implantations existantes, pour plusieurs raisons :

- Effet de levier sur les savoir faire disponibles et les infrastructures déjà en place ;
- Meilleure efficacité d'équipes conduisant des activités liées lorsqu'elles sont sur un même site, par opposition à la situation où elles seraient sur des sites distincts et distants ;
- Absorption des frais fixes du site sur une activité plus large (effet d'échelle) ;
- Moindre complexité administrative à étendre un site existant qu'à obtenir les autorisations pour en créer un nouveau ;
- Situation générale de surcapacité structurelle qui favorise les adaptations et les reconversions de sites existants, plutôt que la création de sites nouveaux, chaque fois que les technologies le permettent à des niveaux de coûts rationnels ;
- Valorisation des équipes et du management existants.

Ainsi, les entreprises réalisent souvent des investissements sur un site déjà localisé dans un pays donné. Si la décision d'établir un nouveau site devait être prise, les critères d'attractivité s'exerceraient pleinement et pourraient orienter le choix vers un autre pays.

2. Qualité du management local et performance historique des filiales / sites

La qualité du management d'un site existant ou d'une filiale, indépendamment de sa localisation, de l'attractivité du pays considéré (et des niveaux de formation dans le pays) est un critère clé d'investissement. De même, les sites qui ont démontré une performance et une productivité supérieures sont favorisés dans les décisions d'allocation de ressources.

Ce sont des facteurs importants de maîtrise du risque lié à l'investissement et de sécurisation des résultats attendus du projet d'investissement.

Ces facteurs sont souvent associés au dynamisme du management à « aller chercher » et capter les investissements au sein du Groupe, de manière proactive, et dans un environnement interne parfois très compétitif. Une forme de **compétition interne** s'exerce souvent, de manière variable selon la culture et l'organisation des groupes, **entre filiales** pour capter les investissements, de toute nature.



Certaines Directions de site (industriel ou non) développent une stratégie propre de **performance et d'efficience**, **garante de l'avenir du site ou de la filiale**, de **l'emploi**, et facteur clé de la **qualité des relations sociales**.

Tout particulièrement, les capacités de production sont parfois allouées au terme d'appels d'offres internes mettant en compétition plusieurs sites d'un groupe, voire des prestataires extérieurs.

Ceci incite les directions des sites à « investir sur l'avenir » pour conserver à leur site une position concurrentielle forte (au lieu d'optimiser strictement les coûts) et remporter les appels d'offres internes.

Les **dirigeants de filiales** sont par conséquent **fortement sensibilisés** à la manière dont est perçu et compris en interne l'environnement du pays dont ils sont responsables. Certains d'entre eux se considèrent comme de véritables ambassadeurs de leur pays au sein de leur Groupe.

3. Nationalité du groupe investisseur

Certains des groupes interrogés, en particulier américains et français, reconnaissent une forte inclination à investir dans leur pays d'origine même si, dans certains cas, il n'est pas le plus attractif sur des critères purement rationnels. Il existe en effet de nombreux avantages objectifs à ce type de décisions.

- Naturellement, il semble plus facile d'un point de vue culturel, linguistique, et de proximité d'investir localement ;
- La connaissance intime de l'environnement permet de tirer parti au maximum de bénéfices associés aux décisions d'investissement (pour des extensions de sites existants comme pour des créations de sites nouveaux) :
 - Connaissance des mécanismes incitatifs offerts localement ;
 - Capacité à accélérer les processus administratifs, qui peuvent s'avérer très complexes pour un non initié ou une filiale ne disposant pas des mêmes ressources qu'un siège historique ;
- Ceci est renforcé par le phénomène de capillarité évoqué ci-dessus : ayant tendance à investir dans les sites existants (plutôt que dans des sites nouveaux), et ceux-ci étant majoritairement localisés dans le pays d'origine, certains groupes y renforcent leur présence, parfois à contre cœur.

Un des industriels interrogés, fortement internationalisé, indique que s'il partait d'une feuille blanche, et compte tenu de sa stratégie de développement, il localiserait idéalement son siège mondial et le siège mondial de sa R&D à Boston, Cambridge (UK) ou San Francisco, plutôt que dans son pays d'origine.



Certains groupes se considèrent trop présents, « surexposés », dans leur pays d'origine, à la fois en termes de part de marché et en termes de concentration de leurs implantations.

Ils sont confrontés à un dilemme entre, d'une part, la nécessité de s'internationaliser pour se développer et réduire leur exposition au pays d'origine, et d'autre part, les facteurs rationnels les incitant à continuer d'investir localement : poids dans le marché local qui reste important, capillarité, facilité, proximité, perception ou réalité d'une pression politique et sociale qui verrait d'un mauvais œil des investissements délocalisés, et a fortiori des désinvestissements conduits dans le pays d'origine.

Ils doivent donc conduire une délicate politique de transformation et d'adaptation des sites, industriels ou tertiaires (R&D, sièges, ...) pour faire face aux mutations profondes subies par l'industrie du médicament.

La **nationalité des décideurs** est un facteur qui a parfois été évoqué. Cela reste un facteur marginal, mais il a pu faire pencher la balance en faveur d'une localisation ou d'une autre, toutes choses égales par ailleurs. Le réseau de décideurs français au sein des groupes industriels étrangers est-il un atout à travailler ?

C. Le poids de l'environnement du pays d'investissement et les critères de décision de la localisation

Après les facteurs fondamentaux que sont taille et croissance des marchés d'une part, et les facteurs internes aux entreprises d'autre part, d'autres critères influencent la localisation des investissements et sont directement liés à l'attractivité et à la compétitivité des pays.

Il convient, pour bien les comprendre, de les aborder spécifiquement du point de vue des grandes fonctions interrogées, et de rappeler certaines grandes tendances d'évolution qui leur sont propres.

1. La vision de la Recherche : la qualité et l'accessibilité des compétences pour un fonctionnement en réseau

a. Un environnement en profonde mutation

Le modèle d'organisation de la Recherche évolue considérablement, et les politiques d'investissement en sont profondément affectées.

Deux phénomènes doivent être pris en compte, qui se conjuguent et qui impactent directement les stratégies d'investissement :

- (i) La **mise en réseau au niveau mondial des compétences de recherche** rend caduque le modèle de « Centre de recherche » internalisé comme source essentielle d'innovations pour les industriels du médicament.
« **On investit dans la matière grise, et non plus dans les murs** ».



Les industriels ont de plus en plus besoin de s'ouvrir à l'extérieur pour :

- Elargir les sources d'innovation dans un contexte de difficultés croissantes à trouver des molécules nouvelles ;
- Élaborer des solutions thérapeutiques associant un médicament à d'autres composantes thérapeutiques ; on pense en particulier à la combinaison de molécules ciblées et de tests diagnostics permettant :
 - De valider a priori l'efficacité d'un médicament sur un patient en fonction d'un profil génétique (médecine personnalisée) ;
 - D'assurer le suivi de l'efficacité du traitement.

La recherche, de manière générale, se conduit de plus en plus en réseaux, au travers de **partenariats avec des organismes de recherche, universités, hôpitaux, centres d'excellence, plateformes technologiques, tissu de start-ups en biotechnologies, en recherche translationnelle ou spécialisées sur des niches technologiques**. Ceci doit permettre d'accéder et d'intégrer l'ensemble des disciplines désormais nécessaires à la conduite de découvertes importantes : médecine, biologie, informatique et bases de données, génétique, robotique,...

- (ii) Les entreprises du médicament souhaitent **maîtriser** de plus en plus **leur risque**.

Dans le contexte de raréfaction des innovations et de croissance forte des coûts de développement, elles souhaitent intervenir **le plus en aval possible**, idéalement sur des candidats médicaments ayant passé la phase de « preuve du concept ».

Cela leur permet en outre de **se focaliser** au stade du développement sur le **nouveau défi que constitue la médecine personnalisée**, une adaptation plus fine des stratégies thérapeutiques et des produits aux typologies de patients.

Il en résulte trois mouvements structurants en termes d'investissements :

- (i) **Abandon du modèle d'intégration de toutes les phases de recherche et développement** qui a longtemps prévalu au sein de l'industrie ;
- (ii) **Développement de partenariats** avec des organismes de **Recherche Publique** puis des acteurs de la **Recherche translationnelle** ;
- (iii) **Attraction de plus en plus forte de « clusters » technologiques**, véritables bassins de compétences où peuvent baigner des acteurs et partenaires spécialisés, avec un accès à des compétences fortes et disponibles localement, et une grande mobilité des ressources humaines entre acteurs d'un même bassin.



b. Deux critères essentiels de choix de la localisation : l'accès aux sources de l'innovation et à une masse critique de compétences

Les deux premiers **critères d'attractivité** cités par les industriels dans le domaine de la Recherche sont :

- La disponibilité de compétences fortes, diversifiées, complémentaires et pointues, mais également de base (techniciens,...), **mobilisables rapidement**, dans un environnement garantissant une certaine **flexibilité**, et **en quantités importantes** le cas échéant ;
- La qualité et la richesse de l'environnement de recherche fondamentale venant nourrir en opportunités de développement les « pipelines » de R&D.

Il convient en effet de distinguer les deux volets de l'accessibilité aux compétences et au savoir : la possibilité de **recruter rapidement des hommes et des femmes**, et la **facilité** avec laquelle il est possible de **nouer les partenariats avec un tissu d'acteurs existants, établis, financés et ouverts aux coopérations**.

Il s'est constitué des bassins technologiques, **pôles d'attractivité extrêmement forts**, visibles et réputés au niveau mondial, qui offrent ces accès à l'innovation et aux compétences.

Certains se sont créés « **spontanément** » **autour des grands centres universitaires**, notamment aux États-Unis (Boston, Bay Area, San Diego) et au Royaume-Uni (Cambridge), réputés mondialement et confortés par un « track record » incontestable de découvertes.

D'autres sont le fruit de **politiques volontaristes** mises en œuvre par des états ou des régions : Singapour, la Corée du Sud, la Chine (en particulier Shanghai), l'Inde, Israël, le Canada, la région de Munich, la région de New York, Dubaï,...

Ces politiques sont fondées sur trois grands volets :

- **Mécanismes incitatifs économiques** directs (aides, subventions,...) ou indirects (fiscalité favorable) ;
- Mise en place de mécanismes garantissant la **protection de la propriété intellectuelle** ;
- Programmes d'**éducation** et de **formation**, ou encouragement à l'**immigration** de personnes formées, comme par exemple au Canada.

Ainsi, « la création d'un laboratoire de recherche de 100 à 300 chercheurs peut se conduire en 6 à 8 mois en Nouvelle-Angleterre. En Europe, il faudrait au moins 18 mois, et rien ne garantit qu'on y arriverait ».

Une autre exemple permet d'illustrer que la compétition est intense et pas uniquement localisée dans les grands « clusters » connus mondialement : la ville de Campinas, au Brésil, accueille le centre de développement d'un industriel interrogé : « C'est une ville dotée de 3 universités, d'une infrastructure d'autoroute et de télécommunications performante, et qui héberge une population d'un million d'habitants : c'est 3 fois l'équivalent de la ville de Toulouse ! ».



c. ... Associés à d'autres facteurs de choix importants

D'autres facteurs ont été cités et sont considérés comme importants par les industriels interrogés :

- Les **coûts** de la recherche entrent naturellement en ligne de compte : coût d'accès aux compétences, et perception du coût net, **après d'éventuels mécanismes incitatifs économiques et/ou fiscaux** ;
- La **législation / réglementation** et les **pressions de l'environnement social sur la conduite de la recherche** (recherche animale, cellules souches, principe de précaution,...) sont également considérées comme des éléments clé d'une stratégie d'implantation d'investissement ;
- L'environnement de la protection de la **propriété intellectuelle** reste un facteur de vigilance essentiel ;
- Des facteurs d'« ouverture » des pays sont également pris en compte :
 - Ouverture « culturelle », importante dans ce domaine à forte valeur ajoutée intellectuelle : capacités linguistiques, mobilité des personnes, capacité au travail en équipe et à communiquer,... ;
 - Ouverture « physique » : accessibilité géographique, réseau de transport et de télécommunication,... ;
- La **qualité de vie** dans le pays peut être un plus, dans un domaine où les ressources humaines et les talents sont clés ;
- Enfin, des facteurs de **sécurité des biens et des personnes**, de **stabilité politique** sont naturellement considérés comme des **prérequis**.

2. La vision du Développement : la loi du triangle « qualité / rapidité / coût »

Dans le domaine du développement, où le poids du développement clinique est prépondérant, les enjeux sont essentiellement articulés autour de trois paramètres, qui peuvent se décliner en facteurs de compétitivité des pays :

- La **qualité** et la maîtrise du risque au niveau de la conception et de l'exécution des plans de développement clinique sont critiques.

Il s'agit naturellement pour les industriels de maximiser les chances de produire des études dont la qualité et la pertinence méthodologique feront qu'elles seront jugées positivement par l'ensemble des instances qui en conduiront l'évaluation : experts scientifiques, autorités de santé, corps médical, payeurs. Compte tenu des enjeux associés (enregistrement, « labelling », prise en charge par la collectivité, prix,...), il n'est pas envisageable de faire des concessions sur la qualité d'un plan de développement, ni sur sa conformité aux standards internationaux.

Cette qualité repose, non seulement sur les compétences internes des industriels dans la conception et le pilotage des plans cliniques, mais aussi de façon importante sur des facteurs liés à l'environnement des pays :

- La formation des médecins investigateurs, « sur le terrain », aux standards et aux pratiques de recherche clinique ;
- La disponibilité de techniciens de recherche clinique ;
- La qualité des prévisions de recrutement et le respect des engagements ;
- L'existence de centres d'excellence hospitaliers, spécialisés dans les domaines thérapeutiques d'intérêt pour les industriels.



- La **rapidité** de mise en œuvre du plan clinique, qui permettra de raccourcir les délais d'accès au marché. La maîtrise des délais passe par deux facteurs principaux au niveau des pays :
 - L'existence d'un **flux suffisant de patients** à recruter dans les essais cliniques, ce qui dépend non seulement :
 - . De la **taille de la population** ;
 - . De l'**épidémiologie** de la pathologie concernée dans le pays (prévalence, résistances éventuelles aux maladies ou à certains types de traitement,...) ;
 - . Mais également de l'**existence et de l'accessibilité de bases de données épidémiologiques** et de **bases de données patients** permettant d'identifier plus rapidement et plus efficacement les patients susceptibles d'être recrutés dans un essai ;
 - L'**efficacité de l'organisation** de l'environnement de la recherche clinique :
 - . **Disponibilité**, goût et **niveau d'implication des médecins** pour la recherche ;
 - . **Reconnaissance des activités de recherche** dans l'activité des médecins (critères d'évaluation, incitations à publier, ...) ;
 - . **Organisation du système de santé** : concentration ou dispersion des centres hospitaliers (qui impacte le rythme de recrutement), existence de centres d'excellence, de passerelles ville-hôpital,... ;
 - . **Efficacité administrative**, tant au niveau de l'obtention des **autorisations de conduire les essais cliniques** de la part des autorités, que de la **facilité à contractualiser** avec les établissements et/ou les cliniciens ;
- Enfin, le **coût** de la conduite d'essais cliniques est pris en compte :
 - En général au troisième rang, toutes choses égales par ailleurs (à qualité et efficacité équivalentes, ou à tout le moins rapporté à ces deux critères) ;
 - Avec des approches variables selon les industriels, permettant ou non d'apprécier ce coût en tenant compte d'incitations fiscales éventuelles :
 - . Mécanismes fiscaux parfois complexes au niveau local et au niveau des conventions fiscales internationales ;
 - . Organisation interne des groupes industriels ne permettant pas toujours de « faire remonter » l'économie fiscale au niveau du centre de décision.

Ces trois paramètres sont liés et, comme pour les trois cotés d'un triangle, on ne peut pas toucher à l'un sans impacter les deux autres.

Tous les pays ne sont cependant pas positionnés de manière équivalente sur ces trois critères, et cela peut varier selon les domaines thérapeutiques ; enfin **tous les groupes industriels n'appréhendent pas le lien entre les trois paramètres de la même manière.**

- Certains groupes par exemple décrivent une approche prenant en compte en premier lieu le **niveau d'excellence des experts** qu'il convient de faire participer aux études qui constitueront le dossier soumis aux autorités, et procèdent en deux temps :



- (i) S'assurer, dans chaque pays clé pour le développement et la commercialisation du produit, de la participation des experts qui font référence dans le pays (et a fortiori des experts ayant un rayonnement international) pour :
 - Participer à l'évaluation de l'intérêt du produit (dans le respect des principes éthiques et la transparence nécessaire pour éviter les conflits d'intérêts) ;
 - Identifier son positionnement au sein de l'arsenal thérapeutique ;
 - Le faire connaître au sein de la communauté scientifique et médicale ;
- (ii) Ensuite, allouer les ressources de développement clinique aux pays et aux centres d'essais clinique en fonction des critères « qualité / délais / coûts », tels que décrits ci-dessus, et en fonction du « track record » des pays dans le domaine thérapeutique.
- D'autres groupes ont des approches plus systémiques, et s'appuient essentiellement sur des **critères de performance**, définis et mesurés aux bornes des domaines thérapeutiques, pour mettre en place des stratégies de développement clinique focalisées sur un nombre restreint de pays les plus performants dans le domaine. **Cela peut conduire à désinvestir ou à renforcer un pays en ressources de développement clinique dans un domaine thérapeutique donné.**

Dans les deux cas, les filiales des groupes pharmaceutiques sont amenées à faire valoir en interne les qualités de l'environnement du pays, pour « capter » une part plus importante des investissements associés à un plan de développement clinique :

- **La qualité et la renommée des experts cliniciens avec lesquels elles établissent des réseaux de partenariat dans le pays ;**
- **La qualité de la plateforme de recherche clinique du pays.**

Si les filiales sont elles-mêmes jugées sur leur capacité à respecter leurs engagements vis à vis de leur maison mère, c'est en lien direct avec la **capacité des investisseurs dans le pays à tenir leurs propres engagements, en termes de recrutement de patients, de respect du protocole de l'essai, et de qualité de suivi.**

Enfin, il convient de distinguer les phases de développement clinique dont il est question : certains industriels considèrent par exemple que les pays émergents ne sont pas suffisamment mûrs pour conduire les phases amont du développement (phases I et IIa).

Leur schéma est alors de conduire :

- Les **phases amont** (y compris sur le patient sain) **exclusivement dans les pays développés**, disposant des centres adaptés ;
- Les **phases plus en aval** (IIb et III), qui nécessitent un nombre plus important de patients et qui sont plus coûteuses, dans un mix où les **pays émergents, parfois mieux positionnés en termes de coûts**, sont mieux représentés.



3. La vision des Affaires Industrielles : accompagner les mutations et se positionner sur les productions à forte valeur ajoutée

a. Des outils industriels nécessitant des transformations profondes

Comme indiqué précédemment, les décisions de localisation des investissements dans le domaine industriel sont fortement influencées par 3 facteurs :

- La surcapacité au niveau mondial, qui touche essentiellement les pays développés frappés par la baisse des volumes de produits princeps ;
- Le déplacement vers les pays émergents du centre de gravité de la croissance attendue et donc des investissements associés (accentuée par les demandes de certains pays pour des investissements locaux en contrepartie du développement du marché) ;
- Le phénomène de capillarité, qui favorise l'extension de la capacité de sites existants par rapport à la construction de sites nouveaux (« greenfield »).

*Le phénomène de **délocalisation** pour des questions de **coûts** de fabrication de produits traditionnels (« de synthèse », par opposition au biomédicaments) est resté assez limité jusqu'à présent au sein de l'industrie du médicament.*

- *Il s'est conduit au cours des 10 à 20 dernières années, lorsque les volumes correspondant à certaines grandes molécules (« blockbusters ») le justifiaient ;*
- *Il a surtout concerné la production « primaire », c'est à dire la fabrication du principe actif ;*
- *Ce phénomène est resté relativement marginal pour plusieurs raisons :*
 - *Risques liés à la propriété intellectuelle dans certains pays « à bas coûts » ;*
 - *Fortes exigences de qualité, qui expliquent l'importance de conserver un fort niveau de contrôle et donc une certaine proximité avec les centres de décision ;*
 - *Souhait de garder la main sur la production des grands produits stratégiques ;*
 - *Part relativement faible de la main d'œuvre dans les prix de revient industriel des médicaments (même si la flexibilité du travail est considérée comme un facteur important) ;*
 - *Solutions de sous-traitance locale (à des façonniers ou entre industriels) qui permettent de sécuriser la fabrication et d'apporter une certaine flexibilité ;*
 - *Critère prépondérant dans certains cas de proximité avec la source du principe actif (par exemple plante cultivée dans certaines régions uniquement, justifiant une extraction et une production locale) ;*
- *La fabrication secondaire (mise en forme pharmaceutique) a tout intérêt à être réalisée près des marchés destinataires pour des raisons de maîtrise de la qualité, ainsi que le conditionnement, pour faciliter la « différenciation retardée » (langues des conditionnements et des notices et autres adaptations réglementaires) ;*
- *Le phénomène de délocalisation concerne aujourd'hui essentiellement la fabrication de produits « banals » et anciens, la fabrication pour servir les marchés locaux (parfois imposée par les autorités locales pour accéder au marché), et la fabrication de génériques.*



Dans le contexte de surcapacité, les grands projets d'investissements industriels de production « classique » sont rares. Le tissu des sites traditionnels connaît même une vague de rationalisation et de désinvestissements : mutualisation de capacités de production entre fabricants, cession de sites à des façonniers et/ou génériqueurs, fermetures aux Etats-Unis, plus rarement en Europe.

- Si les phénomènes de délocalisation sont in fine assez limités (voir encadré ci dessus), ce n'est pas la croissance attendue dans les pays émergents qui viendra combler les capacités excédentaires dans les pays développés ;
- La législation sur la propriété intellectuelle en Europe ne permet pas aux acteurs locaux (façonniers pour le compte de génériqueurs ou reprise de site locaux par les génériqueurs) d'anticiper la chute des brevets; ceci ne s'applique pas aux sites de fabrication localisés en dehors de l'UE. Ils sont donc favorisés et, une fois prises les positions sur le marché, il est difficile aux acteurs locaux de rattraper leur retard⁴.

Par ailleurs, les **molécules innovantes, issues des biotechnologies**, et constituant les relais de croissance des industriels, font appel à des **outils de production radicalement différents**, laissant très peu de place aux options de reconversion de site : un seul cas de reconversion d'un site industriel « traditionnel » en site de fabrication de biomédicaments a pu être identifié en France.

En outre, la fabrication de biomédicaments ou de produits issus des biotechnologies :

- Correspond en général à des petits volumes (produits plus ciblés, formes pharmaceutiques plus « denses ») ;
- Fait, en comparaison, appel à moins de main d'œuvre ;
- Génère moins d'emplois industriels que les médicaments « classiques ».

Les investissements associés sont en revanche élevés, compte tenu de la complexité des outils concernés, et des exigences de qualité et de contrôle.

Enfin, ces processus industriels sont beaucoup **plus intimement liés aux étapes de R&D** que l'industrialisation de molécules chimiques. La **proximité des compétences** qui participent aux phases de R&D de ces produits est importante lors de la conception, de la validation et de l'exploitation des sites industriels⁵. Il en découle que les **investissements industriels en bioproduction sont généralement réalisés dans le pays à la source de la découverte et du développement du nouveau produit et/ou ayant fabriqué les lots utilisés lors des essais cliniques**.

⁴ Une des mesures prises par le CSIS en octobre 2009 a pour objet de permettre des conventions entre industriels « princeps » et acteurs du générique pour autoriser la fabrication de génériques en anticipant les chutes de brevet, et ainsi préserver les emplois sur le territoire national.

⁵ Ces sites, dont les cycles de construction sont relativement longs, sont en général construits très en amont, alors que le risque que le développement du produit n'aboutisse pas est encore élevé.



b. Des enjeux significatifs de transformation et de productivité dans les pays développés

Face à la rareté prévisible de grands projets d'investissement industriel classique, il convient de garder à l'esprit les enjeux suivants :

- Les décisions de rationalisation pourront frapper les outils existants. Il existe un **besoin de transformation, d'adaptation**, et dans certains cas de reconversion de sites industriels.

Les mesures permettant soit de ralentir, soit d'inverser ce phénomène, doivent être identifiées, en particulier celles visant à **améliorer la productivité et la compétitivité** des sites. Compte tenu des rationalisations conduites aux niveaux des régions, il peut être permis **d'espérer récupérer des capacités** (et donc des emplois et des investissements) **transférées de sites fermés ailleurs**.

- Le maintien du tissu industriel existant passe notamment par la **fabrication locale des génériques** consommés localement et/ou remplaçant les produits princeps qui étaient fabriqués localement.
- Enfin, il persistera des opportunités au niveau du conditionnement et de la distribution (constitution de plateformes continentales de distribution), activités qui resteront proches des marchés servis.

c. Des facteurs d'attractivité clairement identifiés pour les choix d'investissements industriels

Pour **décider de la localisation des investissements industriels** (ou des décisions de désinvestissement), les industriels ont indiqué prendre en compte les **facteurs d'attractivité suivants** :

- La **stabilité de l'environnement** politique et social, qui est un prérequis ;
- La **position géographique centrale** et/ou à **proximité des marchés à servir** (en particulier pour les formes les plus coûteuses à transporter, c'est à dire les formes liquides et les produits en chaîne du froid, et ce d'autant plus que leur prix de vente est faible) ;
- La **fiscalité** (impôt sur les sociétés) dont l'impact sur la rentabilité est plus fort que le coût de la main d'œuvre et des charges sociales ; nous avons noté dans les entretiens une plus forte sensibilité des groupes d'origine nord américaine sur ce critère ;
- La **flexibilité** de l'environnement social et du travail, les relations sociales et le **climat social** ;
- Les **compétences industrielles** et l'impact sur la **qualité** de fabrication et la productivité ;
- L'**infrastructure** de transport et de moyens de communication ;
- La réglementation et les pratiques liées au respect de la **propriété intellectuelle**, et les pratiques en termes de **contrefaçon** et de **commerce parallèle** ;
- La **volonté politique** au niveau local et au niveau des états, et les **mesures d'accompagnement**, soit à l'investissement, soit à la transformation ;
- La lisibilité et l'accessibilité des **mécanismes incitatifs** (un nombre excessif de mécanismes, aux conditions d'accès complexes, peut avoir un effet décourageant, en particulier pour les acteurs étrangers).



Rappelons qu'un facteur essentiel du choix de la **localisation de sites de bio production** peut être la **proximité** avec les **compétences de R&D** qui sont à l'origine du développement des produits. Capturer les investissements dans de nouveaux outils de production de biomédicaments tiendra très largement de la **compétitivité** et de l'**attractivité** de l'amont de la chaîne, **au niveau de la Recherche**.

4. La vision des représentants des opérations commerciales : prédictibilité et reconnaissance de l'innovation

Les représentants des opérations commerciales (dirigeants des opérations pharmaceutiques au niveau mondial ou régional, ou représentants de fonctions clé liées aux opérations), ont été interrogés à plusieurs titres :

- Ils peuvent orienter des décisions **d'investissements propres** à leur domaine ;
- Ils sont susceptibles d'**influencer les décisions d'investissements des autres fonctions** (R&D, production, distribution,...) ;
- En contact intime avec les marchés et l'environnement des pays, ils sont fortement sensibilisés à la perception d'un pays au sein de leur groupe d'appartenance.

a. Les décisions d'investissements des opérations commerciales

- Les **décisions d'investissements en propre** relèvent essentiellement de l'investissement **médico-marketing**. Les grandes enveloppes concernent :
 - Les **dépenses promotionnelles** bien sûr, qui restent encore concentrées sur la visite médicale, même si cette activité connaît, elle aussi, de profondes mutations. Ces mutations, issues du développement des génériques et de la fin du modèle des « blockbusters », concernent l'ensemble des pays développés, et sont conduites avec une forte inertie, compte tenu de leur impact social et des lenteurs à faire émerger un nouveau modèle promotionnel en substitution ;
 - Les dépenses en **études cliniques de phase IV**, conduites pour soutenir le positionnement concurrentiel des produits sur le marché local.

Les **arbitrages** dans l'allocation de ces ressources sont **difficiles** à conduire transversalement, **entre pays** et si ces ressources sont très importantes en valeur, elles s'avèrent assez **peu mobiles**.

- Un autre type d'investissement pour lequel l'influence des opérations commerciales est forte concerne la localisation d'un siège régional ou d'une plateforme régionale pour une fonction ou une business unit.

La localisation d'un siège européen recèle des enjeux directs de taille variable (quelques dizaines d'emplois à plusieurs centaines), mais il peut également induire la constitution d'une zone d'influence importante pour d'autres types d'investissements (plateforme de distribution, plateforme fonctionnelle de type centre d'appels ou comptable, voire centre de développement clinique).



Les critères relatifs aux décisions de choix de la localisation d'un siège régional ou d'une plateforme fonctionnelle régionale sont :

- *Le positionnement géo-stratégique central au sein de la région et / ou l'accessibilité par les moyens de transport ;*
- *La proximité de centres de décisions politiques ou d'autorités régionales (Londres, Bruxelles en Europe) ;*
- *Dans certains cas, la fiscalité locale et les conventions fiscales internationales, qui peuvent conduire à localiser dans un pays une plateforme de facturation, de distribution, et, plus par souci de cohérence que par réelle nécessité, la Direction Régionale et l'ensemble des fonctions support ;*
- *L'infrastructure en équipements, transports, télécommunications, ... ;*
- *Le niveau de formation, la mobilité et l'ouverture linguistique ;*
- *Le prérequis d'un environnement politique et social stable.*

Rappelons que ce type de décision est rare et se prend en général pour des durées très longues, et qu'à ce niveau le poids de l'histoire peut être prépondérant (par exemple acquisition dans un pays donnant un poids déterminant à une filiale).

- Enfin, l'influence exercée par les responsables des Opérations Commerciales sur les grandes décisions d'investissement des autres fonctions (production, R&D) est très variable et dépend :
 - De l'organisation des groupes ;
 - De leur taille (le pouvoir de décision et l'autonomie des grandes divisions ou fonctions étant d'autant plus forts que les groupes sont importants et complexes) ;
 - Des modes de gouvernance en place.

Notons ici les évolutions constatées dans plusieurs groupes pharmaceutiques mondiaux, qui vont dans le sens d'une meilleure coordination des grandes fonctions au niveau régional, en particulier en Europe.

Ceci procède, notamment, du constat fait par ces groupes que leur poids, leur influence et l'image qu'ils projettent doivent être mieux articulés et intégrés entre grandes fonctions pour bénéficier de la masse critique qu'ils représentent face à leur grands interlocuteurs (décideurs, autorités, payeurs, distributeurs, media, associations de patients, ...).

Cette évolution va dans le sens d'une influence accrue des fonctions opérationnelles (qui sont au contact dans leur pays avec ces décideurs et ces autorités) sur les décisions d'investissement, de toutes natures.



b. Les grands facteurs d'attractivité des marchés

Outre les critères de **taille** et de **croissance** déjà mentionnés, les dirigeants des opérations commerciales ont cité plusieurs facteurs contribuant à l'attractivité des marchés et l'influence sur les décisions d'investissement :

- Tout d'abord, le **niveau de prix des médicaments** et le degré effectif de **reconnaissance de l'innovation** ressortent comme les points essentiels.

Les perceptions sont cependant assez variables entre interlocuteurs, entre :

- Une préférence « spontanée » pour les pays où les prix sont libres (USA, Royaume-Uni, Allemagne) ;
- Et une analyse plus fine, qui dénonce parfois une apparente liberté des prix finalement réduite à quelques rares produits innovants (Allemagne), ou contrariée par des recommandations d'utilisation ou de bon usage très contraignantes (Royaume-Uni).

Parmi les systèmes de prix administrés, ceux fondés sur des mécanismes d'indexation sont particulièrement décriés pour leurs effets en cascade touchant plusieurs pays (Europe du Sud, notamment).

Les niveaux de prix sont également influencés par la parité des monnaies, et le Royaume-Uni a été cité à plusieurs reprises comme ayant fortement souffert en termes d'attractivité par la dévaluation de la livre par rapport à l'euro, au dollar ou au franc suisse.

Les niveaux de prix ont un effet direct :

- Sur le cadencement des lancements, c'est à dire le choix des pays où les produits sont lancés le plus tôt et constituent alors des références pour la fixation du prix dans d'autres pays ;
- Dans certains cas, sur la décision même de commercialiser le produit, un prix trop bas fixé dans un pays pouvant contraindre l'industriel à renoncer au lancement, à la fois pour des raisons :
 - . D'équilibre économique sur le marché en question ;
 - . De risque de développement de commerce parallèle, en Europe.

Ces deux types de décision peuvent alors affecter l'accès des patients à des nouvelles solutions thérapeutiques.

- Un second critère essentiel est la **lisibilité de la politique de santé** en général, et la manière dont elle s'applique au **médicament**. Cela concerne :
 - La **régulation de l'offre** : modalités de fixation des prix déjà évoquées et, de manière plus large, cheminement de **l'accès au marché** du médicament, étapes de l'enregistrement, de l'évaluation et de la négociation du prix et du remboursement, et **délais** associés ;
 - L'ouverture à la discussion, **l'accessibilité**, les compétences et les moyens **des autorités** en charge de ces processus : les industriels apprécient des interlocuteurs puissants, gage d'efficacité, de rapidité, de pertinence des décisions, voire d'influence au delà des frontières du pays sur d'autres autorités, voisines, ou régionales ;
 - La **gouvernance de l'accès au marché**, sa **transparence** et la **prédictibilité** de ses décisions, et la **stabilité de l'environnement réglementaire et législatif** ;



- La **régulation de la demande**, via les recommandations de bon usage et autres mesures encadrant l'utilisation des produits, ainsi que l'ensemble des réglementations encadrant la promotion, la communication, la formation sur les produits ;
- La **fiscalité** spécifique aux produits de santé.
- L'ensemble des facteurs impactant la **vitesse d'accès et le degré de pénétration des marchés** sont une forte composante de l'attractivité :
 - Les délais administratifs, déjà cités ;
 - La **capacité du pays à adopter les innovations et les nouveautés** ;
 - Le système de couverture sociale, assurant l'**accès aux soins** des populations ;
 - L'existence de **mécanismes d'accès accéléré ou facilité** (statut de médicament orphelin ou pédiatrique, ATU, PTT, par exemple).

Si l'existence d'un lien entre niveau d'investissement et attractivité « intrinsèque » d'un marché (taille, accès au soin, habitudes de prescription, croissance attendue,...) est unanimement reconnue, les avis ne sont pas partagés sur le lien délicat entre décisions d'investissement et décisions des autorités en charge de l'accès au marché ; deux visions doivent être distinguées :

- Pour certaines personnes interrogées :
 - Les critères de choix d'investissement doivent s'asseoir sur des éléments objectifs propres à chaque type d'investissement : stabilité politique, compétences et productivité, fiscalité, flexibilité, qualité de l'environnement de recherche et de développement clinique,... ;
 - Ceci peut s'accompagner de mécanismes incitatifs spécifiques et transparents mis en place par les états ou les régions ;
 - Les choix d'investissements doivent rester **déconnectés de toute décision attendue, espérée ou négociée d'accès au marché** des produits : prix, remboursement, rapidité du processus d'évaluation, ...
- Pour d'autres personnes :
 - Les stratégies d'investissement prennent nécessairement en compte les décisions attendues (ou passées) en termes d'accès au marché, et « **elles doivent être reconnues, en toute transparence** » ;
 - Les pays développés ne peuvent ignorer et doivent **lutter** « à armes égales » faces aux **politiques agressives d'autres pays** imposant, par exemple, une production locale pour accéder à leur marché.



IV. LA POSITION RELATIVE DE LA FRANCE FACE A CES CRITERES

La position concurrentielle de la France a été jugée par les industriels interrogés, en regard des critères de décision identifiés. Nous avons cherché en particulier

- A distinguer ce qui relevait de la réalité française ou de la perception de l'image du pays ;
- A obtenir une évaluation comparative de la France par rapport aux pays en compétition, au niveau mondial et au sein de l'Europe.

A. Un marché qui reste attractif en termes de taille, d'accès au marché et de régulation

- La France est par sa taille **un des deux grands marchés européens** et le **troisième marché mondial** après les Etats-Unis et le Japon (2008).
- En revanche, à l'instar des pays d'Europe de l'Ouest, elle est aujourd'hui **prise en étau** entre deux grandes forces géoéconomiques dont l'attractivité est forte :

- Les **Etats-Unis d'Amérique**

- . Premier marché mondial (40% en 2008), presque quatre fois plus gros que le n°2 (Japon) ;
- . Grand marché intégré (par opposition à la mosaïque de réglementations, de cheminements de l'accès au marché, et de modalités de fixation des prix et de prise en charge que constitue l'Europe) ;
- . Où la baisse prévisible des niveaux de prix sera compensée par un afflux de plus de 30 millions de patients supplémentaires ;

- Les **pays émergents**, qui affichent une croissance attendue beaucoup plus forte que les pays développés, dont les marchés mûrs sont fortement contraints par la maîtrise nécessaire des coûts de santé.

L'attraction exercée par les pays émergents sur les flux d'investissement est d'autant plus forte que :

- . La croissance attendue est associée à une taille de marché importante ;
- . Ces pays demandent des investissements locaux pour accéder à leur marché.

La Chine ressort comme le grand bénéficiaire de ce mouvement, mais il convient également de citer l'Inde, le Brésil, la Russie, la Turquie, le Mexique et la Corée du Sud, et de manière plus générale, l'ensemble de l'Asie.

- Le déplacement des investissements risque donc de se faire essentiellement **au détriment de l'Europe**, et notamment de la « vieille Europe », qui voyait déjà la part des investissements qu'elle captait diminuer au bénéfice des Etats-Unis depuis 3 à 4 décennies.

On peut alors considérer **l'Europe comme un second bassin de compétition**, à l'intérieur du bassin mondial, et **au sein duquel la France est en compétition pour capter ou conserver une part déclinante d'investissements**.



- **L'attractivité de la France reste forte** (« *un marché incontournable* »), en particulier aux yeux des **responsables opérationnels internationaux** qui ont une vision globale des marchés en Europe ou dans le monde. Ils mettent en avant :
 - La **taille du marché**, assise sur la qualité du **système de soins** et les principes fondamentaux qui gouvernent la **prise en charge** à un niveau important de la santé **par la collectivité** ;
 - L'existence d'un **système conventionnel**, qui maintient un dialogue récurrent entre autorités et industrie, malgré sa complexité ;
 - La qualité et le niveau de **compétences des autorités réglementaires** :
 - **Accessibles** et ouvertes à la discussion ;
 - **Influentes** au niveau Européen dans certains domaines ;
 - Assurant des délais de traitement administratifs plutôt bons ;
 - Des **priorités de santé publique** mobilisant les ressources et les compétences dans certains domaines thérapeutiques (Cancer, Alzheimer) ;
 - La **rapidité d'adoption des innovations médicales** par les médecins, qui compense un accès au marché ralenti par les étapes de fixation du prix ;
 - Un mécanisme unique, à préserver, permettant **l'accès rapide des patients aux innovations** en amont de l'AMM : l'ATU ;
 - Des niveaux de prix en général dans la médiane du corridor de prix en Europe :
 - Des prix administrés mais des compétences et un **pragmatisme reconnu du CEPS** ;
 - La stabilité apportée par l'Euro (en regard de l'impact des taux de change sur les prix au Royaume-Uni) ;
- **Certains interlocuteurs locaux**, confrontés à l'environnement au quotidien, ont une **vision plus sévère** sur certains points :
 - Un système d'évaluation de l'intérêt médical des médicaments **ne reconnaissant plus suffisamment les innovations et le progrès incrémental**, manquant de transparence et de prédictibilité, et trop fortement influencé par des considérations économiques ;
 - Un **manque de visibilité** de la politique du médicament (et de la politique de santé en général) avec des **PLFSS** susceptibles de changer les règles du jeu chaque année ;
 - Une absence de consensus national sur la politique de santé entre majorité et opposition ;
 - Une **fiscalité** propre à l'industrie du médicament, complexe et unique en son genre, avec 11 taxes spécifiques ;
- La France, comme localisation d'un siège Européen ou d'une plateforme fonctionnelle régionale, dispose de plusieurs atouts :
 - Position centrale en Europe de l'Ouest ;
 - Qualité de l'infrastructure, en particulier en région parisienne ;
 - Qualité de vie.

En revanche, elle est perçue comme mal positionnée sur les critères de fiscalité des entreprises (par rapport à la Suisse et la Hollande, notamment), et de l'environnement social (point abordé plus détail dans la partie industrielle, IV-B).



- La perception de l'attractivité des marchés des grands pays voisins est plus contrastée.

- Le Royaume-Uni bénéficie d'une perception a priori positive pour un système de prix libre, souvent nuancée par :

- . La baisse des prix consécutive à la dépréciation de la Livre ;
- . La lenteur et la sévérité des recommandations du NICE ;
- . La lenteur et la timidité « culturelle » des prescripteurs anglais à adopter les produits nouveaux.

La prédictibilité de l'environnement de la politique de santé fondée sur le PPRS est saluée.

Lorsqu'il s'agit de localiser le siège d'une direction opérationnelle ou fonctionnelle européenne, plusieurs atouts ressortent :

- . La proximité de l'EMA (ex-EMEA) ;
- . La langue anglaise, qui est un confort pour les groupes d'origine nord-américaine ;
- . La flexibilité de la législation du travail ;
- . L'accessibilité, la qualité de vie et l'environnement professionnel offert par Londres.

- L'Allemagne bénéficie de son statut de premier marché européen.

- . La liberté de fixation des prix est souvent mentionnée comme un atout important, parfois nuancée (selon les interlocuteurs, les portefeuilles produits et les expériences vécues) par une application limitée aux quelques produits très innovants arrivant sur le marché.
- . Elle est beaucoup citée comme exemple d'un pays où les autorités sont peu accessibles, peu ouvertes à la discussion, voire influencées plus par une forme d'idéologie, que par leur rationnel scientifique.
- . Enfin, l'absence de politique affichée à l'égard des industries de santé lui est aussi souvent reprochée, en particulier par les acteurs étrangers au pays.

Lorsqu'il s'agit de localiser le siège d'une direction opérationnelle ou fonctionnelle européenne, plusieurs atouts ressortent :

- . La position centrale en Europe ;
- . Le poids du pays dans la région (taille du marché, influence politique)
- . La stabilité de l'environnement social.

- Les pays d'Europe du Sud sont très décriés pour leur niveau de prix très bas et les problèmes induits de commerce parallèle.



B. Une tradition industrielle de grande qualité, obérée par une perception de l'environnement social en décalage avec la réalité

- La perception de l'environnement industriel de la France est très positive sur de nombreux aspects, ce qui explique sa position de **premier producteur et premier exportateur de médicaments en Europe**, et de troisième exportateur mondial :
 - La qualité des ingénieurs et des techniciens et le niveau de compétences en ingénierie ;
 - Une tradition industrielle forte dans le domaine du médicament, issue de la politique d'investissements conduite à la fin du XXème siècle ;
 - L'existence d'une très bonne infrastructure de transports et de télécommunications ;
 - Niveau de qualité des produits fabriqués (reconnu pour les médicaments et pour les dispositifs médicaux, notamment) ;
 - La qualité du système de distribution des médicaments.
- En revanche, la **perception de l'environnement social n'est pas bonne, notamment pour les industriels nord-américains et les décideurs localisés aux USA**. Ceci est imputable à trois facteurs largement médiatisés hors de France :
 - La législation sur les 35 heures, la durée des congés payés et de manière plus générale le manque de flexibilité de la législation du travail ;
 - Le climat social et en particulier les mouvements de grève dans les transports et la fonction publique ;
 - Les séquestrations de dirigeants d'entreprises.

Ces phénomènes génèrent une incompréhension et une **méfiance forte** de la part, notamment, des centres de décision nord-américains.

Le responsable de la stratégie « Supply Chain » d'un des groupes interrogés indique que la France est probablement « disqualifiée en tant que localisation possible d'une plateforme de distribution européenne ou pour la production d'un produit stratégique, du fait des risques de blocages ou de grèves dans le secteur des transports ».

Le manque de flexibilité est particulièrement évoqué, notamment par les acteurs qui ont conduit ou conduisent des plans sociaux.

Plus que l'hostilité des partenaires sociaux ou des responsables politiques locaux (souvent conscients de la nécessité d'adapter les structures en place et satisfaits des conditions négociées), ce sont les contraintes, les délais administratifs et les coûts associés qui sont perçus comme les freins essentiels aux transformations.

Le manque de flexibilité perçue concerne le droit du travail (contrat de travail, recours à la sous-traitance, parfois exposée à des risques de requalification), mais aussi les habitudes et les exigences en termes de maintien de l'emploi.

Un industriel disposant de centres de R&D en France et aux US souhaitait recruter dans le cadre d'un projet pouvant évoluer de manière incertaine (possibilité de devoir l'interrompre ou de l'externaliser). Les recrutements ont dû être conduits aux Etats-Unis, faute de candidats intéressés en France.



Certains ont aussi le sentiment que « *de manière générale, en France, il n'est pas admis qu'une entreprise qui gagne de l'argent soit légitime à se restructurer* ».

Les pays les plus souvent cités comme offrant une meilleure flexibilité sont le Royaume-Uni, et les pays scandinaves où la protection sociale est cependant considérée comme bonne.

- Cette mauvaise **perception** est cependant **nuancée** par les industriels qui ont une connaissance plus intime de la France, et elle s'avère en **décalage**, selon eux, **avec la réalité** :
 - La bonne productivité de sa main d'œuvre permet à la France, selon certains, d'être plus compétitive que des pays ayant mis en place des politiques fiscales extrêmement favorables (Irlande, par exemple, où les niveaux de salaires élevés absorbent les économies fiscales) ;
 - Le pays se réforme dans un climat social qui reste, jusqu'à présent, assez paisible :
 - Assouplissement des 35 heures qui ont en réalité permis de développer des **organisations du travail apportant une certaine flexibilité** ;
 - Nouvelle législation sur les heures supplémentaires, réforme des régimes spéciaux de retraite et d'assurance maladie, instauration du service minimum,...
 - D'autres pays connaissent également un environnement du travail complexe et contraignant et des relations sociales parfois tendues (Italie, Allemagne, Hollande).

« Si on dépasse le stade de la perception, les centres de décision constatent que cela fonctionne en France : notre groupe a décidé d'établir un site de 800 personnes dans le sud de la France, et les résultats sont excellents, tout à fait en ligne avec les performances affichées dans d'autres pays ».

- Notons également que la **fiscalité des entreprises** en France est considérée comme **peu attractive**, en particulier de la part des groupes nord américains, plus sensibles que d'autres à ce critère.

L'Irlande n'est pas le seul pays à avoir mis en place des mécanismes incitatifs dans ce domaine : **Singapour**, **Porto-Rico**, la **Chine** sont cités pour offrir des régimes ou des aménagements attractifs.

Dans certains cas, la fiscalité locale et les conventions fiscales internationales peuvent favoriser la localisation dans un pays d'une **plateforme de facturation et/ou de distribution**. Plus par souci de cohérence que par réelle nécessité, un siège régional et l'ensemble des fonctions support peuvent alors être localisés au même endroit. Un pays particulièrement attractif pour cela serait la **Hollande**.
- Compte tenu de la rareté des grands projets d'investissements industriels (capillarité des sites existants, rationalisations en cours des outils de production, montants associés) et de l'attractivité des pays émergents, il ne faut pas s'attendre à des investissements importants dans ce domaine en Europe de l'Ouest. En outre, le « taux d'équipement » en usines de médicaments est déjà important en France.



- Néanmoins, **des efforts d'accompagnement de l'amélioration de la productivité sont nécessaires**, pour limiter le risque de désinvestissements et défendre le tissu industriel existant et compte tenu des enjeux évoqués plus haut (III-C-3-b).

Il existe en effet selon les industriels une certaine résistance française à la transformation qui, si elle semble limiter les pertes d'emplois à court terme, condamne la compétitivité de l'outil industriel à moyen terme par un déficit d'adaptation et de compétitivité.

« Le site français d'un industriel américain a réussi à préserver un excellent niveau de compétitivité internationale au sein de son groupe :

- *En délocalisant une partie des activités dans un pays offrant un écart de productivité de 25% dans ce domaine ;*
- *En conservant en France des activités à forte valeur ajoutée, nécessitant des compétences non disponibles ailleurs.*

Au global, les performances sont excellentes et tout le monde y a gagné. »

Enfin, capter les investissements dans de nouveaux outils de production de biomédicaments tiendra plus de la compétitivité et de l'attractivité de l'amont de la chaîne, au niveau de la Recherche. C'est là que les efforts importants doivent être exercés.

C. Un environnement de Recherche & Développement très performant, au potentiel sous exploité

- Le constat doit être fait que le poids de la France dans la R&D de plusieurs leaders de l'industrie pharmaceutique étrangers n'est pas en ligne avec le poids que le pays représente dans leur chiffre d'affaires.
- **La France bénéficie pourtant d'atouts importants** pour être un acteur mondial performant de la Recherche et du Développement dans le domaine des sciences de la vie, notamment :
 - La force de frappe de la Recherche Publique dans le domaine biomédical, avec de grands organismes réputés mondialement (INSERM, CNRS, Institut Pasteur, Institut Curie, le CEA, ...)
 - Ces organismes sont connus et reconnus pour leur qualité et leur niveau scientifique par les responsables interrogés ;
 - Ceci est confirmé par les classements dans les indices d'impact ;
 - La situation est plus nuancée pour les centres universitaires, qui ne sont bien connus que de Responsables de R&D d'industriels localisés en France ou à proximité : **« Aux USA, la seule université française connue, c'est la Sorbonne »** ;
 - L'excellence française dans des domaines comme l'ingénierie, les mathématiques, la physique,... alors que la pluridisciplinarité émerge comme un levier critique de la performance de la Recherche et que ces compétences peuvent devenir un atout pour les nouvelles technologies de la santé (imagerie, nanotechnologies, bio-informatique,...) ;
 - Le coût de la recherche est perçu comme assez compétitif ;



- Le Crédit Impôt Recherche (CIR) est salué comme un mécanisme favorable, mais :
 - . Il est mal connu et complexe, parfois difficile à « vendre » au sein des sièges mondiaux, en particulier américains, et nécessite de communiquer régulièrement en interne ;
 - . Certains pays peuvent s'avérer plus compétitifs, malgré le CIR, pour certaines activités de R&D (Espagne citée en exemple) ou compte tenu de leurs propres mécanismes incitatifs (Royaume-Uni) ;
- La qualité du système de santé et le niveau de compétence des cliniciens, en médecine « de terrain » comme en recherche clinique ;
- La réputation de leaders d'opinion de dimension internationale dans plusieurs domaines thérapeutiques (cancer, sida, infectiologie, SNC,...) ;
- La proximité d'autres ressources très riches en Europe sur lesquelles il est possible de faire levier, par exemple :
 - En **protéomique** (alors que les US ont établi leur hégémonie en génomique) : European Molecular Biology Laboratory à Heidelberg, Institut Suisse de Bioinformatique,...
 - En cancérologie German Cancer Research Center à Heidelberg ;
- L'environnement réglementaire est favorable dans le domaine de l'expérimentation animale, qui devient de plus en plus sensible (par rapport aux situations au UK, en Allemagne, Suisse, Suède,...).
- La France, contrairement à d'autres pays, **n'arrive pas à transformer ces atouts en véritables avantages compétitifs**. Les raisons sont multiples et de plusieurs ordres :
 - La Recherche dans les sciences de la vie n'a pas bénéficié, par le passé, d'une politique d'investissements forte, focalisée et coordonnée :
 - . À l'image de ce que le pays a su accomplir pour la recherche fondamentale et appliquée dans des domaines d'excellence aujourd'hui reconnus (atome, aéronautique,...) ;
 - . La politique d'investissement des années 80 - 90 dans le secteur du médicament ayant en outre privilégié, avec succès, la dimension industrielle.
 - L'éclatement de la Recherche Publique, qui se traduit par l'existence de nombreux acteurs (organismes nationaux de Recherche, agences d'évaluation, agences de financement, universités et centres hospitalo-universitaires, pôles d'excellence,...), et qui a conduit à la mise en place en 2009 de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé » (AViSan).

Cette initiative est appréciée des industriels lorsqu'ils la connaissent. Ils la considèrent comme un pas dans la bonne direction, qui doit se concrétiser rapidement par des mesures visibles, notamment la mise en place du « guichet unique ».

D'autres initiatives récentes et en cours sont saluées (INCa, ANR, autonomie des universités, réformes de l'INSERM et du CNRS, Réseau France Alzheimer,...) par les interlocuteurs les plus familiers de l'environnement, mais sa complexité reste l'impression qui prédomine.



- La relative dispersion des investissements publics ne favorise pas l'émergence de grands pôles (« bio-clusters ») ayant la masse critique pour déployer une ambition visible à l'international.

La disponibilité « en volume » de compétences ne peut être comparée à la force de frappe des grands « pools » de compétences très largement cités : USA (« best in class ») et Chine, et quelques clusters comme Singapour.

Même si l'autonomie des Universités et l'émergence de pôles de compétitivité sont appréciées sur le principe, leur nombre et leur éparpillement ne favorisent pas une interface efficace avec les industriels, notamment lorsque les centres de décision de R&D sont localisés hors de France.

De même, le nombre de cancéropôles, de génopôles,... est le reflet d'une structure complexe et fragmentée, même si certains organismes se distinguent (Medicen, Lyon BioPôle, la Biovalley de Strasbourg,...) et si certains industriels ont su trouver leur chemin.

« Un des Biopôles en France nous a permis de faire travailler ensemble des équipes de développement et des industriels, avec des résultats comparables à ce qui se passe dans le New Jersey ou à Singapour ».

La sélection envisagée de 5 Instituts Hospitalo-Universitaires devrait sans doute permettre de créer une maille mieux adaptée aux besoins des industriels, avec une visibilité internationale.

- L'insuffisance du nombre de Partenariats Publics-Privés traduit des difficultés plus importantes que dans d'autres pays à collaborer, pour un ensemble de raisons :

- . Des processus d'évaluation et de valorisation des projets à optimiser :
 - .. Insuffisante prise en compte du besoin de **sélectivité**, des exigences des marchés et du contexte réglementaire pour être compétitif au niveau international ;
 - .. **Complexité** et **lenteur** du processus dus au nombre d'interlocuteurs impliqués et à l'absence de convergence ;
- . Un environnement culturel français qui évolue, mais qui **oppose encore trop les mondes du public et du privé** : parcours de formation, modalités d'évaluation des chercheurs, forte aversion au risque de la part, non seulement des chercheurs, mais aussi des industriels et des financeurs.

Les symptômes sont multiples : insuffisance de **mobilité** entre public et privé, insuffisance **d'orientation industrielle des projets**, manque de reconnaissance de **l'intérêt de la recherche appliquée et translationnelle**, faible attractivité de la France pour les **chercheurs internationaux** (hormis les grands centres d'excellence),...

« Il existe une incompréhension profonde et culturelle, quasi dogmatique, entre le monde de la recherche publique et le secteur marchand : les laboratoires de recherche (publique), les universités, sont des lieux de savoir, pas de business » ; ceci évolue selon certains, trop lentement selon d'autres...

« Les discussions s'enlisent assez souvent sur des questions liées au partage des retombées économiques (valorisation) et au statut des personnels qui seraient mobilisés dans le cadre des collaborations (joint venture, par exemple) ».



- Des instruments de contractualisation qui existent, mais dont la mise en œuvre s'avère longue, difficile, et freinée par une bureaucratie lourde

De nombreux exemples sont cités de collaborations avortées par manque de réactivité des partenaires potentiels, par épuisement (parfois plus de 2 ans de négociations) ou par abandon en faveur de collaborations nouées avec d'autres partenaires, dans d'autres pays, où les accords se sont conclus plus rapidement et plus facilement.

- **Un problème d'image de notre Recherche** qui ne reflète pas assez sa valeur avec des « **success stories** » auprès des industriels à l'international, mais également vis-à-vis de l'ensemble du tissu national : grand public, partenaires sociaux, médias et décideurs politiques.
- Une vision d'un monde de la recherche qui ne se parle pas suffisamment entre organismes, universités, centres hospitalo-universitaires (là où les US communiquent énormément, semble-t-il).
- Les États Unis, grâce en particulier aux régions de Boston, San Diego et de la Bay de San Francisco, et aux grands organismes nationaux (NIH, NCI,...) sont toujours considérés comme le pays le plus attractif pour la R&D :
 - Qualité exceptionnelle de l'environnement et du tissu de la Recherche, tant en niveau de compétence, de masse critique, d'organisation et de facilité d'accès (partenariats), ...
 - ... exacerbée lorsqu'ils s'agit d'industriels d'origine nord-américaine, dont certains confessent privilégier fortement les investissements et les partenariats locaux (certains d'entre eux qui disposent de plusieurs centres de Recherche, n'en ont aucun en dehors des USA) ;
 - ... très largement reconnue par les groupes industriels issus des autres pays ;
 - ... malgré son coût parmi les plus élevés.
- L'environnement de R&D dans les **pays émergents** (Asie et Europe de l'Est) se caractérise par :
 - Un coût très compétitif, porté par l'émergence de générations de chercheurs dynamiques, motivés, travailleurs et de mieux en mieux formés ;
 - L'attractivité et le rôle moteur de la plateforme constituée par Singapour ;
 - Une capacité d'investissement de plus en plus forte (Inde, Chine), capable de faire réaliser des bons technologiques stratégiques, dans le domaines de la santé et dans des domaines périphériques importants : télécommunications, bases de données, télémédecine,... ;
 - Un environnement de la protection de la **propriété intellectuelle** qui reste un facteur de vigilance essentiel, même si les perceptions sont variables : les choses se sont améliorées selon certains, insuffisamment selon d'autres ;
 - Un environnement réglementaire favorable (recherche animale, principe de précaution,...).

*La Chine, « **qui finance la formation de 10 000 PhD par an**, offre aujourd'hui un environnement de R&D de grande qualité, compétitif en coût, et associé à un des gisements de croissance de la demande les plus importants ». Elle est la destination la plus souvent citée, devant l'Inde, comme captant une part croissante d'investissements en R&D.*



- Les pays d'Europe de l'Ouest cités (Royaume-Uni, Allemagne, pays nordiques) sont positionnés de manière assez proche de la France en termes d'attractivité de l'environnement de la Recherche :
 - Pris en étau entre la domination américaine et la concurrence des pays émergents ;
 - Disposant de grandes compétences scientifiques identifiées au sein de quelques centres d'excellence ;
 - Se distinguant par quelques spécificités pouvant faire une différence, selon les domaines :
 - Pressions fortes exercées au Royaume-Uni et dans certains pays scandinaves par des groupes activistes, notamment dans le domaine de l'expérimentation animale ;
 - Capacités de réaction et de mise en œuvre des projets translationnels très rapide au Royaume-Uni ;
 - Coût de la Recherche en Allemagne perçu comme élevé par certains.

D. Une plateforme de recherche clinique aux standards internationaux, à l'efficacité perfectible

- Dans le domaine du développement clinique, la France reste positionnée parmi les pays leaders :
 - Excellence reconnue des compétences des investigateurs, en particulier en cardiovasculaire (et métabolisme selon certains), oncologie / hématologie, maladies infectieuses / HIV, neurosciences ;
 - Qualité des essais réalisés conforme aux standards internationaux ;
 - Poids des leaders d'opinion français localement et à l'international (selon les domaines) ;
 - Solidité de l'infrastructure hospitalière et de l'organisation du système de soin ;
 - Poids des autorités et des experts français dans le domaine des Affaires Réglementaires au niveau Européen ;
 - Collaborations historiquement établies entre cliniciens et industriels ;
 - Coût brut relativement élevé, mais compétitif en prenant en compte le CIR, *« y compris par rapport à certains pays considérés parmi les moins chers »* (Europe de l'Est, Asie,...).
- Comme c'est le cas pour de nombreux pays, des pistes sont cependant identifiées pour améliorer l'efficacité clinique dans le pays (certaines identifiées depuis longtemps...) :
 - Difficultés à recruter et parfois à respecter les engagements de recrutement
 - Absence de réservoir / flux de patients suffisant dans certains domaines, en particulier lié à la **dispersion des établissements hospitaliers** (notamment par rapport à des pays plus centralisés comme la Belgique ou la Hollande) ;
 - Absence de base de données patients nationale (comme il en existe dans certains pays : Royaume-Uni, USA, Canada, Scandinavie,...) ;
 - Nécessité de mettre en place des bases de données épidémiologiques permettant d'optimiser le flux patient dans une cartographie de centres hospitaliers relativement décentralisée ;
 - Productivité perçue très variable selon les industriels interrogés ;



- Simplification à mettre en place effectivement des aspects administratifs et contractuels (double contractualisation fréquente avec les établissements et les investigateurs, pour chaque centre de recrutement mis en place) ;
- Activité de recherche clinique à mieux valoriser dans le parcours et l'évaluation des médecins :
 - Population médicale focalisée sur le suivi patient plus que sur la recherche ;
 - Freins liés à une perception culturelle parfois négative des essais cliniques (« cobayes humains ») ;
- Amélioration de la lisibilité et de la visibilité du CIR, salué comme un mécanisme favorable, mais mal connu et difficile à « vendre » au sein des sièges mondiaux, en particulier américains : **« parfois plus un bonus qu'un facteur de décision ! »**
- La mise en place, saluée, du CeNGEPS n'a pas encore permis de constater des améliorations concrètes :
 - Elle souffrirait selon certains :
 - . D'une approche dispersant trop les moyens ;
 - . D'un rattachement des techniciens de Recherche Clinique aux équipes qui les hébergent, sans visibilité ni contrôle sur les activités réelles.
 - C'est une initiative encore récente pour d'autres, à laquelle il faut laisser le temps nécessaire à la montée en puissance des ressources (en particulier humaines) allouées et à la structuration des réseaux.
- La concurrence entre pays est forte, compte tenu de la mobilité relative des ressources et des investissements en recherche clinique (non pas au sein d'un essai, mais assez facilement d'un essai sur l'autre, en fonction du « track record » historique des pays).

Certains pays sont cités de manière récurrente :

- Pays scandinaves et Hollande, pour l'organisation remarquable et la qualité de leurs plateformes d'essais cliniques (ainsi que l'Italie dans le domaine cardio-vasculaire) ;
- Poids des politiques de santé publique dans les pays scandinaves, qui donnent une bonne visibilité aux industriels ;
- Etats-Unis et Allemagne pour leurs coûts souvent élevés ;
- Chine, Inde, Russie, reste de l'Asie, pour leur poids de plus en plus important dans les investissements, du fait du déplacement du centre de gravité des marchés et de la croissance ;
- Les mêmes, ainsi que le Brésil, les pays d'Europe de l'est, l'Afrique du sud, pour la taille de la population qui permet d'assurer efficacement le recrutement des patients ;
- Les pays émergents qui peuvent encore poser des problèmes de qualité des études, même s'ils progressent rapidement.

La Chine est cependant perçue comme compliquée de par son environnement administratif contraignant (peu de possibilité de conduire des phases I, contraintes sur l'exportation de tissus humains prélevés) et d'une forme de protectionnisme : des projets sont délibérément ralentis, afin de disposer du temps d'acquérir des technologies équivalentes ou concurrentes et de les développer parallèlement.

L'Inde dispose d'excellentes structures de CRO, mais pêche par un tissu hospitalier inadapté.



E. Une perception assez partagée d'un environnement économique et culturel ne favorisant pas suffisamment l'entreprise privée et les valeurs associées

- De manière assez large, il est indiqué que la France souffre d'une culture entrepreneuriale insuffisamment développée, en retrait par rapport à d'autres pays, notamment les Etats-Unis et le Royaume-Uni :
 - Multiplicité et complexité des aides à la création d'entreprise ;
 - Lourdeurs et lenteurs administratives en général ;
 - Manque d'ouverture à l'international :
 - . Barrières linguistiques plus élevées ;
 - . Mobilité moindre des personnes.
- Il s'agit d'un phénomène à la fois culturel et structurel, qui n'est pas spécifique des industries de santé, mais qui se traduit dans ce domaine par plusieurs symptômes, notamment :
 - Un retard et un tissu insuffisant d'entreprises dans le domaine des biotechnologies ;
 - L'insuffisance des financements publics et privés, compte tenu de la perception de risque et de complexité dans le domaine des sciences de la vie :
 - . Intérêt modéré des capital-risqueurs en regard de leur activité aux USA (« *on n'investit que dans ce que l'on comprend bien* ») ; ceci pourrait évoluer à la lumière de quelques success stories récentes (Fovea, Corevalve,...) ;
 - . Manque d'ambition du « Fond Biotech » : « *Il est doté de 100 M€; investir dans un spin-off de projet de développement coûte 30 M\$; il aurait fallu mettre 10 fois plus sur la table, comme pour l'IMI (Innovative Medicine Initiative)* » ;
 - . Absence de grandes fondations finançant la recherche comme il en existe aux Etats-Unis ;
 - Une certaine aversion du monde de la recherche pour l'entreprise et la prise de risque associée, n'incitant pas ou peu à se lancer dans des aventures privées :
 - . Ceci est aggravé par le statut des Chercheurs en France, particulièrement rigide ;
 - . Les mondes de la recherche et de l'entreprise semblent beaucoup plus perméables au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, notamment.
- Les biotechnologies sont un domaine trop longtemps resté à l'écart des priorités pour l'État (comme la biologie auparavant, et en comparaison avec les priorités historiques qu'ont constitué l'énergie ou les transports, par exemple) ; « *c'est en train de changer* ».
- Il convient de garder à l'esprit l'exemple d'un investissement industriel d'envergure réalisé en France au cours des dernières années dans le domaine biologique :
 - Il est, pour partie, le fruit d'une mobilisation forte et convergente d'acteurs privés et politiques au niveau national et au niveau local ;
 - Et la preuve que la France est capable d'attirer ce type de projets de la part d'entreprises autres que celles issues du cercle national.



F. ... Mais la perception positive d'un environnement politique qui évolue

La France se distingue aujourd'hui du reste de l'Europe⁶ par une **volonté politique** affichée de considérer les **industries de santé** comme un **secteur stratégique**, qui s'accompagne d'un ensemble de **mesures et d'initiatives concrètes** saluées par l'industrie, en particulier :

- Relance du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé) avec l'implication du plus haut niveau de l'État et de 3 Ministères (Économie, Industrie et Emploi ; Enseignement Supérieur et Recherche ; Santé et Sports) ;
- Rencontres « R&D Dating », initiées en 2009 sous l'égide de la Présidence de la République ;
- Organisation des États Généraux de l'Industrie, les industries de santé étant une des 5 filières industrielles qui ont fait l'objet d'un groupe de travail spécifique au sein de ces États Généraux ;
- Lancement du Grand Emprunt, avec une place importante accordée à l'Enseignement Supérieur et à la Recherche ;
- La mise en place en 2009 de « l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé » pour coordonner l'action de la Recherche Publique dans le domaine ;
- « La santé, le bien-être, l'alimentation et les biotechnologies », axe prioritaire n°1 de la Stratégie Nationale de Recherche et d'Innovation ;
- La réforme du Crédit Impôt Recherche en 2008, largement appréciée mais pas toujours comprise, notamment au sein des centres de décision internationaux.

⁶ Mis à part le cas du Royaume-Uni qui déploie également une politique volontariste avec la mise en place d'un « Office for Life Sciences » et la publication d'un plan d'action spécifique (« Life Science Blueprint »).



V. LEVIERS D'AMÉLIORATION ESSENTIELS ÉVOQUÉS LORS DES ENTRETIENS

Les industriels et les experts interrogés ont évoqué de nombreuses **pistes d'amélioration** de la position concurrentielle du pays.

Certaines d'entre-elles sont identifiées depuis longtemps, voire font déjà l'objet de décisions ou de plans d'action en cours. Elles correspondent cependant toujours à des **attentes exprimées**.

Les points majeurs sur lesquels le LEEM souhaite qu'il soit agi en priorité sont repris dans les messages clé et la conclusion, au début de ce document.

A. Leviers généraux aux industries de santé

- Confirmer et accentuer le caractère stratégique des industries de santé pour la France (ne pas se faire distancer par le Royaume-Uni et se distinguer de l'Allemagne)
 - Exprimer une politique industrielle dans le domaine de la santé claire et responsable ;
 - Objectiver la valeur créée par les industries de santé auprès des décideurs publics et expliquer les contraintes de l'environnement (pédagogie) ;
 - Mettre en exergue les intérêts convergents des parties prenantes : politiques, autorités, industriels, partenaires sociaux, employés et sanctuariser la politique de santé ;
 - Faire évoluer la perception et l'image des industries de santé, avec une communication crédibilisée par des cas concrets et des « success stories » :
 - Valorisation la recherche biomédicale française ;
 - Valeur créée par les industries de santé (en particulier travailler sur l'image de l'industrie du médicament, aujourd'hui mise à mal, en particulier en France) ;
 - Nécessité de les faire travailler ensemble avec plus d'efficacité.
- Poursuivre les réformes, qui vont dans le bon sens (autonomie des universités, réforme des organismes de Recherche Publique, CIR,...).
- Accentuer les mécanismes incitatifs à l'investissement, au delà des principaux leviers existants (CIR, crédits CSIS / CEPS) :
 - CIR assis non seulement sur les montants investis, mais sur leur croissance ;
 - Intensifier les aides / incitations à l'investissement dans les biotechnologies : « Comment susciter 2 Amgen en France d'ici 10 ans ? » ;
 - Rationaliser et simplifier les mécanismes existants, perçus comme trop nombreux et aux conditions d'accès dissuasives ;
 - Créer un guichet unique des aides et des démarches administratives pour les investisseurs dans la santé (Ministères, Agences, instances régionales et départementales,...).
- Mettre en cohérence les réflexions et politiques nationales et régionales dans le domaine de l'investissement.
- Faire levier sur les compétences reconnues à la France, dans certaines disciplines telles que l'ingénierie, les mathématiques, la physique, dans un contexte où les solutions thérapeutiques de demain seront fondées, tant au niveau du développement que de la fabrication, sur un ensemble de disciplines intégrées, et non plus seulement sur la médecine et la biologie.



- De même, la notion de « disease management » intégrera les produits et services associés au traitement, mais aussi au suivi du traitement et, en amont, à la prévention, au dépistage et au diagnostic (médecine personnalisée, notamment).

Si Recherche et Industries doivent s'adapter à ces nouveaux enjeux, les autorités et en particulier celles en charge de l'évaluation des produits de santé doivent s'y préparer également.

La convergence et le rapprochement des industries de santé est le sens de l'histoire : intégration dans la notion de « disease management » des arsenaux de prévention, dépistage, diagnostic, traitement et suivi, avec une place particulière à accorder à l'imagerie et à la télémédecine.

Le développement conjoint des composantes d'une solution devra intégrer des disciplines scientifiques qui ne travaillent pas forcément ensemble aujourd'hui, et nécessiteront probablement d'adapter les parcours de formation.

Les industriels de la santé restent attentifs aux spécificités de ces activités, qui ont des cycles de vie différents. En particulier les composantes d'une solution thérapeutique n'évolueront pas forcément au même rythme, ce qui amènera des facteurs de complexité.

Enfin, en aval, les différentes autorités de santé :

- Approuvant les mises sur le marché ;
- Évaluant le bénéfice pour le patient ou la collectivité ;
- Orientant les décisions de prise en charge et de fixation des prix ;
- Élaborant les recommandations de bon usage ;

devront se préparer à gérer ces « chimères » technologiques.

- Intensifier la promotion et la valorisation de l'attractivité de la France dans le secteur de la santé ;
 - Programme de promotion active de l'environnement de la France (R&D, Industrie) auprès des décideurs des grands groupes mondiaux :
 - . Aller les rencontrer chez eux ;
 - . Les inviter à des grands événements en France.
- Identifier et mettre en œuvre toutes les mesures contribuant à simplifier l'environnement.

B. Leviers spécifiques aux industries du médicaments

1. Attractivité du marché & accès au marché

- Préserver l'attractivité du marché en termes de volumes et de prix, et en particulier garantir la reconnaissance de l'innovation ;
- Identifier et proposer les domaines thérapeutiques / pathologies devant faire l'objet de futurs plans de priorité de santé publique ;
- Défendre le mécanisme des ATU, sans en dévoyer l'esprit et l'usage ;



- Renforcer les moyens, les compétences, la réactivité des organismes en charge de la régulation et de l'évaluation du médicament (Afssaps, HAS,...) :
 - Intérêt de l'industrie à dialoguer avec des interlocuteurs compétents et réactifs ;
 - Facteur d'influence de la France au niveau Européen ;
- Investiguer de nouveaux leviers garantissant des durées de protection et d'exploitation des produits plus attractives.

2. Recherche

- Mettre en place un guichet unique de collaboration avec les organismes de recherche : une des missions de l'« Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé » correspondant à des attentes fortes ;
- Faire évoluer les mentalités, la culture et combler le fossé entre les mondes de la recherche publique et du financement privé :
 - Susciter des rencontres (symposiums du LEEM...) et initier / encourager les partenariats ;
 - Adapter la formation des chercheurs / médecins-chercheurs, leur évaluation ... et leur rémunération : « **les thèses devraient être construites comme des business case** » ;
 - Encourager l'exposition à l'international et faire levier sur le réseau international de chercheurs français ;
- Définir une politique nationale de valorisation et des principes généraux, afin de faire aboutir rapidement des accords équitables et compétitifs au niveau international ;
- Professionnaliser les équipes de valorisation décentralisées sur le terrain (universités, régions), les guider avec une politique nationale claire, et les former aux exigences des marchés, des autorités de santé, et des contraintes industrielles / opérationnelles (réglementation, ...) ;
- Identifier et faire levier sur les domaines d'avenir où la France ou l'Europe bénéficient d'une expertise reconnue / avance au niveau mondial : cellules souches, médecine régénérative, protéomique, nanotechnologies,... ;
- Faire levier ou s'inspirer de l'IMI (Innovative Medicine Initiative), « **qui semble plus ambitieuse que le Fond Biotech** » et répond à des besoins d'accélération du transfert technologique plus que de recherche de traitements nouveaux ;
- Compenser à court terme l'absence de cluster / grand pôle de biotechnologies en France par l'organisation d'un grand événement / rencontre mondiale dans le domaine des sciences de la vie ;
- Améliorer l'image de l'industrie auprès du monde de la Recherche (et du grand public), idéalement en objectivant la valeur créée pour la collectivité, les emplois qu'elle représente, et la part des profits réinvestis, en recherche et dans d'autres domaines, directement et indirectement.



3. Développement

- Mettre en place des bases de données patients permettant d'évaluer le potentiel de recrutement :
 - Accès aux données de la Sécurité Sociale ;
 - Financer et initier des études d'épidémiologie au niveau national ;
- Mettre en place un mécanisme de consultation des autorités (au sens large : EMA, Afssaps, HAS,...) en amont du développement (fin de phase IIa), afin de s'accorder sur les critères d'évaluation qui seront admis, à l'instar de l'approche de la FDA ;
- Simplifier les modalités d'autorisation des essais cliniques (mise en place effective de l'autorisation unique au niveau Européen) et de contractualisation avec les établissements et les investigateurs ;
- Valoriser la contribution des professionnels de santé (médecins et autres) à la recherche clinique, y compris financée sur fonds privés, et identifier les leviers d'une meilleure collaboration entre cliniciens (mise en réseaux, constitution de plateformes techniques,...) ;
- Identifier les leviers permettant / incitant les établissements privés à contribuer à la recherche clinique ;
- Communiquer auprès des patients, voire du public, sur les activités de recherche clinique pour en améliorer l'image.

4. Production et distribution

- Identifier les mesures d'accompagnement de la transformation des outils industriels, par exemple :
 - Identifier et se mobiliser sur les projets d'investissements en bioproduction ;
 - Instruire la possibilité de mettre en place des mécanismes spécifiques d'incitation et d'accélération pour ce type de projets ;
 - Instaurer un CII ou CIE, Crédit d'Impôt Industriel ou Crédit d'Impôt Emploi, équivalent du CIR pour la production, pour prolonger dans la bonne direction la suppression de la taxe professionnelle ;
 - Favoriser les productions destinées à l'exportation par des mécanismes de réduction de prélèvements obligatoires.
- Instaurer un mécanisme de prix différenciés, à l'instar du « Dual Pricing » en Espagne, afin de limiter les exportations parallèles de certains médicaments à partir de la France (obstacle potentiel pour certains à la localisation d'une plateforme de distribution Européenne en France).

* * *



VI. ANNEXES



Annexe 1 : Responsables et Dirigeants de l'industrie du médicament interrogés

Groupe	Prénom	Nom	Fonction
Abbott	Karine	Fanous	Opérations Cliniques France
	Frédéric	Fleurette	Market Access Director Western Europe & Canada
	Gérard	Goldfarb	Directeur médical France
	Valérie	Hervé-Bannier	Market Access / Government Affairs France
	Laurent	Kirsch	Président Abbott France
	Louis-Charles	Viossat	Affaires Publiques Europe
Amgen	Marc	de Garidel	Vice Président Europe du Sud
	Will	Dere	Senior VP, International Chief Medical Officer
AstraZeneca	Bruno	Angelici	Executive Vice President, Europe, Japan, Asia-Pacific, Latin America
	Robert	Dahan	Président, France
	Anders	Eklblom	Executive VP, Development
	Anci	Kvarnström	Vice President Global Supply Chain
	Ian	Lundberg	Executive VP, Global Discovery Research
	Ulf	Sather	Regional VP, Europe
Baxter International	Karin	Wingstrand	Vice President Clinical Development
	Bernard	Landes	Directeur Financier France
	Peter	Nicklin	CVP, President - Europe
Bristol-Myers Squibb	Norbert	Riedel	Chief Scientific Officer
	Michael	Giordano	VP Development Teams- Global Development and Medical Affairs
	Eliott	Levy	VP Global Development Operations
	Marie-Pierre	Sbardella	VP Technical Operations Europe & MEAAP
Boehringer Ingelheim	David	Veitch	Sr. VP Europe Marketing & Brand Commercialization
	Pascal	Bilbault	Clinical Research Director, France
	Muriel	Halm	Directeur Communication et Affaires Publiques France
Eli Lilly	Jean	Scheftsik de Szolnok	Président France
	Martin	Bott	CFO, Global Manufacturing & Quality
	Timothy	Garnett	VP, Chief Medical Officer, Global Medical, Regulatory & Safety
GlaxoSmithKline	Jacques	Tapiero	President, Intercontinental Operations
	Jean-Noël	Bail	Directeur Affaires Economiques et Gouvernementales GSK France
	Soizic	Courcier	Directeur Médical GSK France
	Hervé	Gisserot	Président GSK France
	Jorge	Kirilovsky	Directeur Centre de Recherche GSK Les Ulis
	Atul	Pande	Senior Vice President, Neurosciences Medicines Development Center
	Marc	Santesmases	Directeur Site de Production GSK Evreux
Ipsen	Patrick	Vallance	Senior Vice President Drug Discovery
	Etienne	de Blois	Président, France
	Eric	Drapé	Executive VP, Manufacturing & Supply Operations
	Christophe	Jean	Executive VP, Chief Operating Officer
	Stephane	Thirolaix	Executive VP, Corporate Development
	Didier	Véron	Affaires Publiques et Communication Corporate
Johnson & Johnson	Jane	Griffiths	International Vice President – Area North, Janssen Cilag EMEA
	Jaak	Peeters	Company Group Chairman, Pharmaceuticals, EMEA
	Robert	Sheroff	President, Global Pharmaceuticals Supply Group, J&J
	Johan	Van Hoof	COO, Global Development Organization, Pharmaceuticals, J&J
Merck & Co	Joe	DeGeorge	VP Développement Préclinique et Toxicologie
	Peter	Honig	Senior VP Merck Research Laboratories
	David	O'Connell	Directeur Site de Production La Vallée
	George	Rizk	Commercial Operations, Europe
	Nigel	Thompson	Directeur Exécutif, Stratégie Economique
Merck KgaA / Serono	Roberto	Gradnik	VP Commercial Operations Europe
	Christopher	Huels	VP Research & Development
Novartis	Eric	Cornut	Directeur Opérations Commerciales Europe
	Trevor	Mundel	Head of Development
	Rick	Priest	Head of Strategy & Operations
Pfizer	Leigh	Bonney	Head of R&D Strategic Management Group
	Olivier	Brandicourt	President, BU Primary Care
	Anthony J.	Maddaluna	VP Global Manufacturing Strategy and Supply
Pierre Fabre	Eric	Ducourneau	Secrétaire Général
	Jean-Pierre	Garnier	Directeur Général
Roche	Jean-Jacques	Garaud	Head of Roche Pharma Research & Early Development
	Hervé	Hénaff	Directeur Affaires Publiques et Développement France
	Mondher	Majoubi	Global Head of Medical Affairs, Oncology
	Jacky	Vonderscher	Global Head of Molecular Medicine Labs
Sanofi-Aventis	Philippe	Alaterre	Directeur des Études Stratégiques - Affaires Industrielles
	Marc	Cluzel	Senior Vice-Président, Opérations Scientifiques et Médicales
	Jean Pierre	Lehner	Senior Vice-Président, Chief Medical Officer
	Philippe	Luscan	Senior Vice-Président - Affaires Industrielles
	Jean-Philippe	Santoni	Directeur Développement Industriel et Innovation
	Hanspeter	Spek	Président, Opérations Globales
Servier	Marie-Noëlle	Banzet	Vice-Présidente — Directeur des Affaires Publiques
	Christian	Bazantay	Secrétaire Général
Takeda	Erich	Brunn	CEO Takeda Pharmaceuticals Europe
	Michael	George	Managing Director TGRD (Takeda Global Research & Development) Europe



Annexe 2 :

**Responsables d'organismes de recherche publique,
d'organismes publics de financement,
d'autres industries de santé,
et acteurs clé de l'environnement interrogés**

Nom	Organisme / Institution
David Appia	Agence Française de l'Investissement International
Gilles Bloch	CEA, Direction des Sciences du Vivant
Dominique Costantini	BioAlliance
Alice Dautry	Institut Pasteur
Virginie Fontaine Lenoir Annie Geay	OSEO
Thierry Herbreteau	St Jude Medical
Georges Hibon	bioMérieux
Dominique Maraninchi	INCa
Arnold Munnich	Présidence de la République
Patrick Netter Marc Ledoux	CNRS
Alain Ripart	Groupe Sorin
Christian Seux	Snitem
André Syrota	Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé, INSERM
Elias Zerhouni	Ancien Directeur du NIH

* * *



www.aec-partners.com

Paris • New York

27 avenue Pierre 1^{er} de Serbie
75116 Paris - France

Switchboard + 33 1 53 05 30 00
Fax + 33 1 53 05 30 01

**François Sarkozy
Rodolphe Gobe**