

MARS 2022

Relocalisation de l'industrie pharmaceutique en Europe et dans les États membres.

Résumé.

Ce rapport réalisé entre 2020 et 2022 par OTMeds expose les défaillances du système actuel pharmaceutique et ses conséquences en matière de pérennité des systèmes de santé et d'accès aux soins pour les personnes. Il étudie les possibilités et modalités de relocalisation de la production pharmaceutique dans l'Union européenne et ses États membres. Le constat est fait de l'influence des cabinets de conseil et du lobbying sur les politiques publiques menées, politiques qui vont à contre-courant des intérêts publics. Les grandes conclusions du rapport sont la nécessité absolue de mettre en place la transparence sur la chaîne du médicament pour guider la politique industrielle, conditionner les aides publiques octroyées aux firmes pharmaceutiques, et viser à des négociations de prix beaucoup plus rationnelles. Le rapport note par ailleurs qu'une relocalisation qui se ferait uniquement dans les conditions actuelles du marché, basée sur le principe de l'offre et de la demande, serait vouée à l'échec, c'est pourquoi sont également étudiés d'autres modèles de production publique, pour les médicaments essentiels notamment, qui font l'objet de ruptures de stocks ou de tensions d'approvisionnement depuis une dizaine d'années. Enfin, le rapport souligne l'importance de la production de matière première. Relocaliser une partie de la production sans prendre à bras le corps la question des principes actifs de médicament est passer à côté des enjeux principaux. Cette politique de production de la matière première doit également incorporer la dimension éthique et environnementale liée à la pollution inhérente à ce type de production. Toutes ces questions complexes sont abordées dans ce rapport, qui s'appuie sur un travail de recherche et sur l'audition d'une quinzaine d'expert-es dans des domaines variés et une revue de la littérature.

À propos de ce rapport.

**TITRE DE
L'ÉTUDE RÉALISÉE**

Étude portant sur la relocalisation de la production pharmaceutique en Europe et dans les États membres

AUTEURS

Pauline Londeix et Jérôme Martin, de l'Observatoire de la transparence dans les politiques du médicament (OTMeds)

MÉTHODOLOGIE

La réalisation de ce rapport s'est faite en plusieurs phases : des phases de recherches et d'auditions, notamment avec une revue de la littérature, puis un travail de recherches complémentaires et d'analyses. Le travail de direction des recherches et analyses a été mené par Pauline Londeix, et le travail de rédaction et d'élaboration du rapport final s'est fait sous la coordination de Jérôme Martin et Pauline Londeix. OTMeds a auditionné 12 personnes entre octobre 2020 et juin 2021 (liste en annexe 4). Ces auditions ont été coordonnées par Khaoula Hajarabi. Une revue de la littérature a été réalisée par Morgane Ahmar. OTMeds remercie le groupe GUEN/GL au Parlement européen pour sa confiance dans la réalisation de ce rapport, dont il a financé les recherches, laissant toute latitude aux auteurs concernant les recherches et recommandations.

**AVERTISSEMENT
ET ACCÈS AUX
INFORMATIONS**

Les auteurs ont fait de leur mieux pour obtenir les meilleures et plus récentes informations et données chiffrées, mais n'ont pas toujours eu accès à l'ensemble des informations nécessaires dans leurs recherches. Il est à noter que le secteur pharmaceutique se caractérise par une opacité dans les informations à disposition, ainsi que par un manque criant de données agrégées au niveau européen. Ainsi la transparence sur des informations clés du secteur, ainsi qu'une harmonisation des chiffres, données et indicateurs dans l'ensemble des pays de l'Union européenne pourraient permettre une meilleure appréhension des enjeux et priorités à mettre en place par l'UE sur cette question. Le manque de données disponibles interroge sur la capacité des parlementaires européens et également de la Commission européenne à prendre les décisions idoines et à orienter au mieux les politiques publiques. C'est pourquoi l'une des recommandations majeures de ce rapport est que l'UE, à travers ses travaux parlementaires et ceux de la Commission européenne, mettent en œuvre au plus vite la résolution de 2019 de l'OMS sur la transparence sur les marchés pharmaceutiques.

CITATION

Pour citer ce rapport, citer : OTMeds, Londeix P., Martin J., « Relocaliser l'industrie pharmaceutique en Europe et dans les États membres. La transparence pour guider les politiques publiques (mars 2022). »

NOTES

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

Sommaire.

p. 2	Résumé
P. 3	À propos de ce rapport
p. 4	Sommaire
p. 5	Acronymes & abréviations
p. 7	10 mesures d'urgence à mettre en place
p. 15	Introduction
p. 21	Contexte
p. 32	Définir le cadre de la relocalisation
p. 39	Production publique : le modèle brésilien
p. 44	Exemples de modèles de production alternatifs
p. 48	Production pharmaceutique & droits de propriété intellectuelle
p. 51	Annexes
P. 85	À propos d'OTMeds

Acronymes & abréviations.

ADPIC	Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle liés au Commerce
AFM-Téléthon	Association Française contre les Myopathies
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ALE	Accords de libre-échange
A LFOB	Association des laboratoires officiels du Brésil
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance Publique des hôpitaux de Paris (Institution française assurant la gouvernance des hôpitaux publics de la région parisienne)
API	Active Pharmaceutical Ingredient
ARN messenger	Acide ribonucléique messenger
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCNE	Comité Consultatif National d'Éthique (instance française de recommandations éthiques)
CEME	Centre du médicament brésilien
CEPI	Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COVAX	COVID-19 Vaccines Global Access
DNDI	Drugs for Neglected Disease Initiative (initiative encourageant la recherche sur les maladies négligées)
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
FAS	France Asso Santé (Fédération française d'association de patients et d'acteurs de la santé)
FDA	Food and Drug Administration
FPLC	Fast Protein Liquid Chromatography (appareil à chromatographie)

FTA	Free Trade Agreement
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunization
GUEN/GL	Gauche Unitaire Européenne/Gauche Verte Nordique
I-MAK	Initiative for Medicines Access Knowledge
LEEM	Les Entreprises du Médicaments
LFO	Laboratoire Officiel Brésilien
NHS	National Health Services
NICE	National Institute for health and Care Excellence
NPH (insuline)	Neutre Protamine Hagedorn
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisations Non Gouvernementales
OTMeds	Observatoire de la Transparence dans les politiques du Médicament
PITCE	Politique Industrielle, Technologique et du Commerce Extérieur
PMA	Pays les Moins Avancés
PNM	Politique Nationale du Médicament (Brésil)
R&D	Recherche et Développement
RHI	Recombinant Human Insulin (insuline recombinante humaine)
SOMO	Centre for research on multinational corporations
SUS	Sistema Unico de Saude
TAG	Treatment Action Group
TRIPS	Trade-Related aspects of Intellectual Property rights
UE	Union Européenne
UFC	Union Française des Consommateurs
VIH	Virus de l'Immuno-déficience Humaine

10 mesures d'urgence à mettre en place.

Les enjeux sanitaires auxquels la planète fait face — parmi lesquels la lutte contre le COVID-19, les possibles pandémies qui risquent d'émerger, notamment du fait du changement climatique et environnementaux, l'explosion des maladies non-transmissibles — obligent à des changements radicaux. La santé doit être au centre des politiques publiques, et non plus être utilisée à des fins de profits individuels, dans un laisser-faire des États. Alors que nous avons eu la démonstration que de nombreuses activités économiques d'un pays pouvaient être bloquées par l'émergence d'un virus, l'accès à la santé pour les populations doit guider les politiques. La santé est décisive : il en va d'impératifs éthiques, mais également économiques.

L'intérêt général et la garantie d'un droit universel et effectif à la santé, pour tous et toutes, doivent désormais primer sur les droits de propriété d'un petit nombre. Si les investissements privés dans le développement de produits de santé, dont les médicaments et les vaccins, doivent être reconnus, leur part précise doit être évaluée de façon transparente et à l'aide de critères rationnels. De la même façon, les risques et investissements pris par les États doivent être évalués, et ceux-ci doivent se refléter dans les prix fixés.

C'est pourquoi, la mise en place de la transparence sur la chaîne pharmaceutique est une première étape cruciale que doivent atteindre les différents États membres de l'Union européenne et les institutions européennes pour guider les politiques publiques en santé, et la politique industrielle liée à la production de médicaments en Europe. La transparence permettra une meilleure compréhension des enjeux pour les décideurs politiques dans chacun des pays, un rééquilibrage dans les négociations entre les régulateurs publics et les industriels, ainsi qu'une meilleure analyse des mesures à adopter. Cette transparence doit également être mise en place au niveau de la Commission européenne et de l'ensemble des institutions européennes. Les informations obtenues doivent être mises à disposition des parlementaires européens, et de chaque citoyen.

De la même manière, les barrières de propriété intellectuelle doivent être levées lorsqu'elles représentent une entrave à l'accès aux produits de santé, ou lorsqu'elles constituent un danger pour l'équilibre financier des systèmes de santé. Le droit des brevets étant un droit territorial, ces actions doivent être menées à l'office européen des brevets (OEB) ainsi que dans les offices des brevets nationaux. La position européenne dans les instances multilatérales (à l'OMC, l'OMS, OMPI, etc.), mais également dans les accords commerciaux bilatéraux, doit refléter cette primauté de la santé sur la propriété intellectuelle.

Ces éléments rationnels issus de la transparence au niveau européen et dans les États membres, une meilleure gestion de la propriété intellectuelle permettront aux États membres de définir la meilleure politique de production publique industrielle pour les pays européens, qui sera guidée par des éléments concrets et rationnels et non plus dogmatiques.

Enfin, ces politiques publiques doivent s'appuyer sur des impératifs de démocratie sanitaire. Il n'est plus possible que ces enjeux soient abordés uniquement entre acteurs opposés à la transparence qui n'envisagent le secteur pharmaceutique que sous le prisme du secteur privé. C'est pourquoi, la question de la représentativité et de la formation des personnes impliquées dans ces politiques doit être posée, et il faut y répondre par des réformes structurelles.

En parallèle de la mise en place de l'ensemble de ces éléments, l'Union européenne et ses États membres doivent mettre sur pied une politique publique du médicament européenne ambitieuse, qui définit une production publique du médicament et des produits de santé en son sein. Cette politique doit commencer par une cartographie de la production en Europe et un développement de sites publics de production, permettant déjà une meilleure réactivité en cas de crise sanitaire ou de tensions sur les chaînes d'approvisionnement. Ensuite, et compte tenu des enjeux majeurs auxquels nous faisons face, cette production doit viser à garantir un stock stratégique européen pour les médicaments et vaccins essentiels, mais également pour permettre une réactivité en cas d'échec dans les négociations des prix ou de difficultés à produire en quantité suffisante que connaîtrait le producteur princeps d'une innovation thérapeutique.

La politique européenne en matière de production pharmaceutique doit viser à garantir le droit à la santé des populations, les intérêts des États et protéger les systèmes de santé. Cette politique se doit donc d'être pragmatique et basée sur des critères rationnels et transparents.

01

Mettre en place la transparence pour évaluer et guider la politique industrielle

Disposer d'informations justes est essentiel pour guider de façon rationnelle les politiques publiques en santé. Ainsi, la transparence doit être mise en place et concerner les huit thèmes listés dans la « check-list de la transparence » (OTMeds, 2019. Voir annexe 3 du rapport). Ils concernent notamment les investissements publics et privés en recherche et développement, la recherche fondamentale, la recherche clinique, la production des produits finis et de la matière première, les informations sur les prix, sur la propriété intellectuelle, les informations liées aux affaires réglementaires et les conflits d'intérêts. L'importance de cette transparence a été affirmée par les États membres de l'OMS dans une résolution adoptée en mai 2019. Sa nécessité a par ailleurs été réaffirmée par de nombreux acteurs académiques, élus, chercheurs et ONG depuis.

CE QUI DOIT ÊTRE MIS EN PLACE PAR LES ÉTATS MEMBRES :

Les États membres de l'Union Européenne doivent mettre en place la transparence sur les différents aspects pré-listés. Cette mise en œuvre, en fonction des législations nationales, doit être effectuée directement par les gouvernements, par décrets, et par voie législative, par amendements ou propositions de lois. Cette mise en œuvre doit également être demandée aux instituts nationaux de recherche, hôpitaux publics, et les informations produites doivent être communiquées systématiquement au régulateur public et accessibles à l'ensemble des citoyens.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN :

L'Union européenne doit demander aux États membres de mettre en œuvre cette transparence, en s'appuyant notamment sur la résolution de l'OMS adoptée en 2019. L'Union européenne doit par ailleurs mettre en place cette transparence dans toutes les agences européennes, et doit rendre transparents les détails des contrats et commandes de médicaments ou doses de vaccins (par exemple COVID-19), et ses financements (sous différentes formes) à la recherche et au développement.

02

Cartographier la production nationale et européenne de produits pharmaceutiques en Europe et dans les États membres de l'UE

Il est impossible de définir une politique pharmaceutique européenne sans disposer d'informations précises sur la production pharmaceutique en Europe. C'est pourtant ce qui a lieu. Ainsi, la première étape pour évaluer les priorités et nécessités en termes de production est de cartographier les sites de production privés et publics dans les États membres de l'Union européenne. Cette cartographie doit recenser les produits fabriqués par chaque site et la phase de fabrication concernée.

CE QUI DOIT ÊTRE MIS EN PLACE PAR LES ÉTATS MEMBRES :

Les États membres de l'Union Européenne doivent présenter au Parlement européen une cartographie des sites de production publics et privés disponibles dans leur pays, précisant ce qui y est produit.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN :

L'Union européenne doit réaliser une cartographie de la production de produits pharmaceutiques finis en Europe, de phases intermédiaires et de production de matière première, pour informer au mieux les choix stratégiques réalisés.

03 Cartographier les investissements réalisés par les États, l'Union Européenne et le secteur pharmaceutique privé pour évaluer la balance en termes d'investissements réalisés pour chaque produit de santé commercialisé

Si les États membres de l'UE laissent souvent la main au secteur pharmaceutique dans les politiques du médicament, il est essentiel de pouvoir évaluer à quel point ce secteur est (et dans quelles proportions il l'est) soutenu financièrement par les États et par l'Union Européenne. En d'autres termes doivent être mis en rapport : les aides diverses reçues par les multinationales, les remboursements de médicaments, l'évasion fiscale, afin d'évaluer la balance finale. Est-elle en faveur des États ? Les États contribuent-ils beaucoup moins que les firmes ? Ou au contraire, les États contribuent-ils plus ?

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN ET DANS LES ÉTATS MEMBRES :

Une cartographie de ces investissements doit être réalisée.

04 Évaluer la contribution et l'évasion fiscale des firmes pharmaceutiques pour mieux l'endiguer

Les récents rapports réalisés sur le sujet de l'évasion fiscale des firmes pharmaceutiques aux États-Unis notamment montrent que celle-ci se chiffre en milliards de dollars annuels pour chacune des principales multinationales du secteur. Ainsi, évaluer cette évasion fiscale en Europe est essentiel.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN :

Une évaluation de cette évasion fiscale doit être réalisée au niveau européen et présentée aux parlementaires. C'est une étape indispensable à l'élaboration d'un plan de lutte efficace contre cette évasion.

05 Définir une politique de production et améliorer la gestion des stocks

Grâce à l'obtention des informations essentielles listées précédemment, une politique industrielle au service de la santé des populations doit être définie, et mise en œuvre. Cette politique industrielle doit permettre la production de stocks stratégiques nationaux et européens de médicaments essentiels, pour couvrir les besoins, prévenir les tensions, les pénuries et les ruptures. Cette politique doit être menée en prenant en compte la préparation aux pandémies, mais aussi les diverses définitions et listes existantes de médicaments essentiels, leur intérêt et leurs limites (voir le rapport d'OT-Meds, partie 2 section D « De quels produits de santé parle-t-on ? »).

En cas de tensions sur des médicaments essentiels, liés par exemple à une explosion soudaine de la demande, cette politique doit permettre une plus grande réactivité pour réaffecter des lignes de production aux besoins. Le projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2022 déposé en France par le gouvernement à l'automne 2021 reconnaît qu'une production publique a été nécessaire en avril 2021 pour pallier les ruptures de curares dans les structures hospitalières.

Cette production doit également permettre aux États membres de l'UE de retrouver du pouvoir dans le rapport de force dans les négociations de prix des médicaments. Ainsi, lorsqu'une firme demandera le remboursement d'un nouveau médicament à un prix très élevé, complètement décorrélé des investissements réalisés, et évalué par les informations issues de la mise en place de la transparence, ce produit de santé pourra être fabriqué publiquement. Cela permettra ainsi un accès rapide aux populations sans menacer la pérennité financière des systèmes de santé. Si des barrières de propriété intellectuelle l'empêchent légalement, celles-ci seront levées. La production doit être pensée et coordonnée au niveau européen.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN ET DANS LES ÉTATS MEMBRES :

Les États membres de l'Union européenne doivent mettre en place de façon coordonnée une production publique de médicaments et produits de santé, s'appuyant sur des sites de production existants dans différents pays. Cette politique doit s'appuyer sur une évaluation rationnelle des besoins et une planification sanitaire éclairée.

L'Union européenne doit lever les barrières juridiques, par exemple sur le droit lié à la concurrence, au secret des affaires, qui entraveraient la mise en place d'une production publique.

Au niveau européen et dans les États membres, les questions réglementaires doivent être adaptées pour permettre une meilleure réactivité en cas de réaffectation d'une ligne de production à un médicament spécifique pour pallier des tensions d'approvisionnement.

L'état des stocks et des besoins dans les différents pays doit être mieux gérée, sur des informations en temps réels, et les aspects législatifs doivent également être soigneusement étudiés pour que les stocks « tournent » régulièrement, et ainsi éviter que de nombreux médicaments périssent.

Les autorités nationales en charge de la négociation du prix d'un médicament avec un producteur de principes doivent pouvoir, en cas d'impasse dans les négociations avec celui-ci, utiliser les sites de production publics européens pour produire le produit en question et ainsi garantir un accès rapide aux populations. Si le médicament est sous brevet, la licence obligatoire ou d'office doit être utilisée et les clauses d'exclusivité des données cliniques levées pour permettre une mise sur le marché rapide.

D'une manière générale, la seule mise en place de ces outils, permettra aux États membres de l'Union européenne de rééquilibrer le rapport de force dans les négociations de prix avec les industriels.

06 Définir une politique industrielle éthique et écologique

Les informations récoltées grâce à la transparence et la cartographie des sites de production permettront de mieux appréhender la question stratégique de la production de la matière première. La production de l'API est une industrie très polluante, il n'est donc pas éthique que ce risque écologique soit absorbé principalement par deux pays au monde. Ainsi, une réflexion doit s'amorcer sur la production de l'API en Europe, en prenant en compte les considérations les plus éthiques possibles, et les plus

soucieuses des contraintes écologiques, de la sécurité des employés et des riverains. Des études doivent être systématiquement menées pour évaluer l'intérêt thérapeutique réel des produits de santé pour les personnes qui en ont besoin, et les comparer aux risques environnementaux à court et long termes.

Une réflexion sur la production pharmaceutique doit aussi interroger les enjeux éthiques de la recherche et des essais. Ceux-ci sont nécessaires pour mettre au point des produits efficaces et sûrs, mais ils représentent un risque pour les personnes incluses. Or, certains essais conduits ne sont pas nécessaires. C'est le cas lorsqu'un producteur de génériques doit faire valider son médicament, copie d'un produit déjà évalué et autorisé, par un essai, superflu lorsque des tests de bioéquivalence ont déjà été réalisés, car la clause d'exclusivité des données l'y oblige (voir le rapport, section 4D).

Le modèle de la concurrence dans la recherche empêche toute coordination entre laboratoires. C'est la raison pour laquelle, les objectifs de recherche et développement doivent être pensés de façon coordonnée entre les différents développeurs. Faute de quoi, ceux-ci développent parallèlement des produits similaires et abandonnent leurs essais pour des raisons de profits, comme l'illustre l'annonce de Sanofi le 28 septembre 2021 d'arrêter le développement de vaccins à ARNm contre le COVID-19. Les essais cliniques sont coûteux en termes financiers mais également en mobilisation de volontaires. Ceux-ci doivent être mobilisés pour les essais les plus pertinents en matière de santé publique.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN :

Les possibilités d'ouvrir de nouveaux sites de production de l'API en Europe prenant en compte au maximum les questions environnementales doivent être étudiées et une politique industrielle respectueuse de l'environnement doit être mise en place.

Une cartographie des besoins en produits de santé doit être réalisée : quels sont les médicaments, traitements et vaccins qui n'existent pas encore et dont les populations ont besoin et confronter ce recensement aux investissements publics et privés actuels en matière de recherche et développement ? Cela permettra d'identifier les champs de recherche sous-financés.

La clause sur l'exclusivité des données cliniques doit être supprimée du droit européen, pour qu'un producteur de génériques ne soit pas contraint de faire de nouveaux essais cliniques pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, lorsque des tests de bioéquivalence ont déjà été réalisés.

L'UE doit imposer aux laboratoires qu'elle finance de coordonner leurs recherches sur un produit, d'échanger le design des essais, les protocoles, les résultats intermédiaires afin que cette communication, par exemple des succès et des erreurs, permettent à chacun d'améliorer sa propre étude et la sécurité des personnes incluses lorsque des tests de bioéquivalence ont déjà été réalisées.

07

Réformer les critères de brevetabilité dans la convention sur le brevet européen et mettre en œuvre des flexibilités de l'accord ADPIC dans les États membres

Pour permettre de lutter contre la pratique de l'*evergreening* (prolongement indu des brevets) et optimiser la production publique de médicaments et produits de santé nécessaires, les barrières de propriété intellectuelle doivent pouvoir être levées comme le droit de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) le permet.

CE QUI DOIT ÊTRE MIS EN PLACE PAR LES ÉTATS MEMBRES :

Les États membres doivent également amender leur loi nationale pour inclure ces flexibilités et en particulier simplifier le recours aux licences d'office et obligatoires. Ces réformes doivent s'accompagner d'une suppression de la clause d'exclusivité des données cliniques et de l'exclusivité de marché dans les États membres.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN :

La convention sur le brevet européen doit être réformée en profondeur, pour prendre davantage en compte les flexibilités permises sous l'accord ADPIC, et n'octroyer des brevets que pour de réelles innovations thérapeutiques (sur le modèle des lois indienne, brésilienne et argentine). Cette réforme permettra d'éviter le maintien artificiel de monopoles sur des spécialités thérapeutiques ne justifiant pas l'octroi d'un monopole de vingt ans. En cas d'échec des négociations au niveau de l'OEB (Office Européen des Brevets), les États qui en sont membres, et qui divergent des États membres de l'UE, doivent quitter l'OEB pour retrouver une autonomie en matière de la gestion du droit de propriété intellectuelle, comme le droit des ADPIC le permet.

08 Défendre une position éthique dans les instances internationales et renforcer le rôle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

La crise du COVID et l'accès aux vaccins ont montré de façon cru le visage des représentants de la Commission européenne et de certains de ses États membres dans les instances internationales. Pendant la première vague qui a touché l'Europe de l'ouest, les forts besoins en médicaments essentiels ont nécessairement privé des pays en développement de certains de ces médicaments ; c'est la logique de l'offre et de la demande, les pays européens ayant des capacités à payer plus fortes que les pays en développement.

Dans les agences multilatérales, dans les négociations d'accords de libre-échange, l'Union Européenne défend depuis vingt ans les intérêts de son industrie contre l'exercice effectif du droit à la santé dans les pays pauvres et à revenus intermédiaires. Elle s'oppose à une production locale optimum. À la date de publication de ce rapport, par exemple, cela fera 17 mois que l'UE s'oppose à la demande de levée des barrières intellectuelles sur toutes les technologies émises par l'Inde et l'Afrique du Sud, empêchant des sites de production de contribuer à augmenter la production mondiale et de répondre aux besoins liés à la pandémie. Ainsi une minorité de pays riches peut bloquer les politiques de réponses à une urgence sanitaire dans une majorité de pays pauvres. Les pays européens doivent, au nom du droit à la santé, et au nom de la sécurité sanitaire mondiale, permettre un accès réel aux produits de santé essentiels dans les pays en développement. Ils doivent exporter des stocks lorsque cela est nécessaire.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN :

L'Union européenne doit mettre à la disposition de l'OMS ses sites de production publique en cas de besoins massifs et en cas de production insuffisante de ces médicaments de la part d'autres industriels. L'UE doit soutenir les productions locales dans les pays du sud, en défendant dans toutes les arènes multilatérales et bilatérales le droit à la santé contre la propriété intellectuelle. Elle doit cesser de négocier des accords de libre-échange ou multilatéraux renforçant la propriété intellectuelle et entravant la production locale dans les pays pauvres.

09

Mener une politique éthique de formation des responsables politiques et administratifs, lutter contre les conflits d'intérêts

Les décisions récentes prises sur la question des médicaments en Europe et dans les États membres de l'Union européenne montrent une méconnaissance importante du fonctionnement du secteur pharmaceutique, ce qui contraint les administrations publiques à faire appels à des cabinets de consulting répondant aux intérêts des industriels de définir les politiques publiques. De la même façon, l'absence de compétences sur la gestion des stocks de médicaments conduit les autorités sanitaires à se fier principalement aux firmes et à n'être que dans la réaction. C'est pourquoi, la formation est un aspect crucial à réformer.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN ET DANS LES ÉTATS MEMBRES :

La formation des responsables politiques et administratifs doit être revue pour prendre en compte différentes compétences, mettre les enjeux de santé publique, d'éthique, d'intérêt général et de démocratie sanitaire au cœur du cursus.

Au sein de l'UE et de ses États membres, les conflits d'intérêts avec les entreprises du médicament doivent être totalement interdits à toute personne en charge de l'élaboration ou de l'application de la politique pharmaceutique, et plus généralement de santé. Tout particulièrement, les va-et-vient entre des postes publics et des postes dans le privé doivent être prohibés.

Le recours à des cabinets d'audit privés doit être strictement interdit. Les contrats passés avec ces cabinets les vingt dernières années doivent être rendus publics. L'UE doit défendre l'interdiction du recours à ces cabinets par les agences multilatérales, notamment l'OMS.

10

Promouvoir et mettre en place la démocratie sanitaire

Dans les États membres et au sein même des institutions européennes, des compétences et des points de vue sont trop souvent méprisés ou ignorés dans l'élaboration et l'application des politiques pharmaceutiques : des associations de patients, en santé ou de consommateurs indépendantes des grands groupes privés, des chercheurs publics, des médecins, des syndicats, etc. Cette restriction des points de vue empêche la mise en place de politiques pharmaceutiques adaptées et efficaces, comme l'a montré la réponse publique en Europe à la crise du COVID-19.

CE QUI DOIT ÊTRE FAIT AU NIVEAU EUROPÉEN ET DANS LES ÉTATS MEMBRES :

L'UE et les États membres doivent inclure dans la définition et l'application de sa politique pharmaceutique les compétences et l'expertise de tous les acteurs en santé indépendants des grands groupes privés.

Introduction.

La question de la santé et plus précisément de la production pharmaceutique est un enjeu majeur pour les populations. En Europe, les États membres de l'Union européenne ont eu l'occasion, au cours des dix dernières années en particulier, de constater à quel point le secteur du médicament est stratégique et peut mettre les populations et les systèmes de santé face à des problèmes complexes.

Les conséquences de la pandémie de COVID-19 les ont rendus encore plus criants. Les 18 derniers mois ont été marqués par des pénuries de produits de santé indispensables à la prévention, à la vaccination, au dépistage, aux soins dans les services d'urgences, de réanimation, de gériatrie, qui ont illustré toutes les conséquences de l'externalisation et de la délocalisation de nombreuses activités de production pharmaceutique en dehors des pays européens.

Mais la délocalisation n'est pas la seule cause de ces problèmes. Elle est plutôt le point saillant d'un système profondément défaillant qui met en danger le principe d'accès universel à la santé, et qui repose sur des logiques d'offre et de la demande.

Par exemple, l'opacité qui entoure les contrats signés par la Commission européenne et les firmes pour « pré-réserver » des doses de vaccins¹, le peu d'obligations qui semblent échoir aux firmes en cas de manquement aux livraisons ou encore le contentieux avec AstraZeneca² témoignent de difficultés qui ont ralenti les campagnes vaccinales en Europe, et les ont rendues impossibles dans certains pays en développement, et montré la dépendance de la puissance publique envers les entreprises privées. Or ces difficultés ne relèvent pas des conséquences de délocalisations, mais de façon plus générale de l'inscription problématique du secteur pharmaceutique dans des logiques marchandes, celle de l'offre et de la demande et celle du profit.

Dès lors, la question à débattre ne semble pas être : « Faut-il *relocaliser* la production pharmaceutique ? ». La réflexion doit plutôt porter sur les modalités de cette relocalisation. Doit-elle se faire en maintenant le système actuel qui confie la quasi-totalité de la chaîne du médicament à des firmes privées et dépossède en grande partie la puis-

1. Catherine Chatignoux, « La Commission européenne fait son mea culpa et promet de muscler la production de vaccins », *Les Échos*, 10 février 2021

2. « Covid-19 : l'Union européenne obtient en justice moins de doses de vaccin que réclamé à AstraZeneca », *Le Monde*, 18 juin 2021

sance publique de ses capacités d'action pour assurer un accès aux produits pharmaceutiques ?

Pour répondre à cette question, il convient de fonder la démarche sur des critères transparents et rationnels dont l'objectif est de garantir le *droit à la santé*. La santé est définie par le préambule de 1946 de la Constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé comme « un état de total bien-être physique, mental et social et pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité ». Le droit à la santé est compris dans ce même texte comme « la jouissance du meilleur état de santé possible ». La Déclaration universelle des droits humains des Nations-Unies de 1948 défend dans son article 25 le droit à la santé, de même que l'article 12 du Pacte International relatif aux droits économiques, sociaux et culturels. Ce dernier précise que les États signataires doivent prendre « pour réaliser le plein exercice de ce droit » des mesures notamment pour :



- L'amélioration de tous les aspects de l'hygiène environnementale et industrielle ;
- La prévention, le traitement et le contrôle des épidémies, des maladies endémiques, des maladies professionnelles et autres ;
- La création de conditions qui assureraient des soins de santé universels et des soins médicaux en cas de maladie.

L'Union européenne défend ce droit à la santé et son exercice effectif dans l'article 11 de la Charte sociale européenne qui oblige les États membres à adopter des mesures pour promouvoir la santé et fournir des soins en cas de maladie. Différents États membres de l'Union européenne réaffirment dans leur Constitution le droit fondamental à la santé de tous.

Et pour l'exercice de ce droit inaliénable et fondamental, rappelé dans tous ces textes internationaux et nationaux, la production pharmaceutique est indispensable. Dès lors, il apparaît logique que le système productif soit évalué en fonction de sa capacité à garantir un exercice effectif du droit à la santé, et non en fonction des seuls critères de performance industrielle ou de compétitivité. Ce droit vient se heurter notamment aux droits de propriété, et celui-ci est souvent privilégié. Cela pose la question de la hiérarchie des principes et devrait entraîner une réflexion sur ce qui doit primer.

Le respect du principe fondamental de droit à la santé impliquerait que ce ne soit pas le droit à la santé qui doive s'adapter aux logiques industrielles et marchandes, mais bien que le système industriel serve le droit à la santé. Pourtant il semble acquis que la production pharmaceutique relève bien plus d'une politique industrielle que d'une politique sanitaire.

Par ailleurs, intégrer le principe de *démocratie sanitaire* aux questions de production pharmaceutique européenne ou dans ses États-membres semble également essentiel. Le droit à la santé étant universel et inaliénable, la production pharmaceutique étant un élément-clé de son exercice, elle est l'affaire de tous et toutes. On ne saurait notamment lui imposer un quelconque secret, industriel ou commercial, puisque le « secret des affaires » ne relève pas d'un droit fondamental défendu par les textes internationaux.

Enfin le *pragmatisme* dicte la dernière série de critères qui ont guidé l'élaboration de ce rapport. Car derrière la volonté de nombreux gouvernements de laisser la main au secteur privé dans la production pharmaceutique, on entend souvent l'argument de « pragmatisme ». Les industriels du médicament seuls sauraient réagir et produire dans des situations d'urgence. Les brevets seuls garantiraient l'innovation et la recherche. Et réaffecter des lignes de productions en cas de besoin urgent serait impossible car cela prendrait trop de temps. Ou encore, les pays d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique latine ne disposeraient pas des infrastructures et du savoir-faire pour produire des produits pharmaceutiques de qualités et des technologies récentes comme les vaccins à ARN messagers. Ces assertions sont de l'ordre de la désinformation quant à l'organisation

du système de production pharmaceutique mondial. En effet, bien loin de relever du pragmatisme, ces arguments sont de l'ordre du dogmatisme et les faits les démentent³. La crise du COVID-19 a montré l'incapacité du système actuel à assurer une réponse rapide et efficace aux pénuries de dépistage, de médicaments, de vaccins. Elle a aussi révélé à quel point l'innovation dépendait des financements publics, qui, massivement, ont permis le développement rapide de vaccins⁴, remettant en cause la légitimité des brevets supposés récompenser le risque et l'investissement inhérents à la recherche. Quant à adapter des lignes de production pour répondre aux besoins et à l'urgence, c'est ce que font les multinationales pharmaceutiques en permanence, non en fonction des besoins des populations mais en fonction des opportunités de marché. Dès le début de la pandémie de COVID-19, des pays européens se sont dotés de lois d'urgence leur permettant de réquisitionner des sites de production pour répondre aux besoins nationaux ; certains les ont utilisés comme l'Allemagne et l'Espagne, d'autres non, comme la France. Il s'agit de choix politiques et non de capacités techniques.

Ainsi, il est indispensable de fonder l'analyse de la production pharmaceutique européenne sur un véritable pragmatisme et de l'appréhender de façon holistique en ayant une vision à long terme, car la pandémie de COVID-19 n'est pas terminée à l'heure de la parution de ce rapport, et la communauté internationale va devoir se doter de solides systèmes de préparations aux épidémies dans les années futures qui ne pourront faire l'économie de cette réflexion. La communauté internationale, l'Union européenne, les États membres de l'Union européenne devront impérativement répondre à différentes questions telles que : le système permet-il d'anticiper les besoins et de réagir rapidement en cas d'urgence sanitaire ? Les financements publics sont-ils utilisés de façon pertinente au regard de l'objectif de défense du droit à la santé ? Sur un tel sujet, beaucoup de décideurs politiques s'opposent à l'expérimentation d'une production publique parce qu'elle serait trop coûteuse et que le secteur offrirait une plus grande flexibilité de la production. Pourtant, l'argent public irrigue massivement la chaîne du médicament telle qu'elle existe actuellement, dans la plus grande opacité : aides publiques à la recherche et au développement, réappropriation de recherches issues d'institutions publiques par le secteur privé, crédits d'impôts, aides à la production, aides à l'emploi, aides « aux jeunes entreprises innovantes » quand le développement d'un médicament relève d'une *start-up*, remboursement du médicament par les systèmes de santé publics, prise en charge des effets indésirables graves par ces mêmes systèmes, indemnisation des victimes de scandales sanitaires par les États, etc. Est-il pragmatique de payer plusieurs fois un même produit, dans l'opacité totale, sans contrepartie, alors que la puissance publique, bien que financeur, est dépossédée de toute initiative ? Quitte à investir de l'argent public, ne vaut-il pas mieux financer un système transparent, gouverné collectivement, répondant à des objectifs et à des enjeux à moyens et longs termes précis définis par les exigences du droit à la santé et ceux de l'intérêt général ? N'est-ce pas là le vrai pragmatisme ?

De plus, de récents rapports aux États-Unis en particulier chiffrent l'évasion fiscale des multinationales pharmaceutiques. Celle-ci s'élève à plusieurs dizaines de milliards de dollars par an pour chacune des firmes dominant le marché.

3. Pauline Londeix, Jérôme Martin, « Covid-19 : La levée des brevets sur les vaccins n'est pas une posture, c'est la seule voie possible », *Le Monde*, 21 mai 2021

4. Une équipe d'Universities Allied for Essential Medicines (UAEM) ont agrégé les données qu'ils et elles ont cherchées pour tracer les sources de financement de la recherche sur le vaccin contre le COVID-19.

Une équipe du Graduate Institute de Genève a fait un travail similaire.

Une étude parue en avril 2021 dans la revue *Vaccine* évalue à 17,2 milliards de dollars les fonds publics investis par le NIH américain depuis vingt ans et qui ont servi à développer des technologies utilisées par Moderna pour mettre au point son vaccin : Anthony E. Kiszewski, Ekaterina Galkina Cleary, Matthew J. Jackson, Fred D. Ledley, *NIH funding for vaccine readiness before the COVID-19 pandemic*, *Vaccine*, Volume 39, Issue 17, 2021, Pages 2458-2466.

Ces questions ont guidé l'élaboration de ce rapport, qui présente d'abord les difficultés que pose la production pharmaceutique européenne actuelle et leurs causes, pour faire un état des lieux de cette industrie à partir des informations accessibles, avant d'examiner les enjeux d'un autre système de production et les éléments essentiels à celui-ci.

Idées reçues et sémantique

La bataille pour l'accès aux médicaments, pour la défense des systèmes de santé publique et pour une production pharmaceutique visant avant tout les intérêts des populations, se joue aussi autour de la sémantique. Les mots utilisés dans les directives européennes, les textes nationaux, ceux employés par les décideurs politiques révèlent très souvent une appropriation du discours de l'industrie pharmaceutique, ou une confusion qui empêche de penser un système au service de la santé publique. Les industriels pharmaceutiques défendent des intérêts privés, ce qui n'a rien d'extraordinaire dans une société basée sur un système économique néolibéral. Mais on doit se rappeler que ces intérêts ne représentent pas les intérêts publics. C'est pourquoi la sémantique doit être analysée, et les mots employés par les représentants des administrations et par les élus doivent avant tout refléter les intérêts communs, avant les intérêts privés. En voici quelques exemples.

« Access market », « accès aux marchés », vs « Access »

L'accès est un principe essentiel pour la défense du droit à la santé. Il découle d'un principe éthique fort, celui que les produits existants permettant de sauver des vies soient mis à disposition de ceux qui en ont besoin. Le principe d'accès permet de penser une politique coordonnée pour lever toutes les barrières qui s'y opposent, qu'elles soient celles du prix, de la propriété intellectuelle, du manque de couverture sociale, de la pénurie de professionnels/d'infrastructures de santé, ou encore des discriminations.

À travers le concept d'« Access market », de plus en plus répandu dans les discussions institutionnelles, l'industrie pharmaceutique tente de désamorcer le principe fondamental du droit à la santé. C'est un détournement sémantique. Il vise à substituer les destinataires : ce n'est plus chaque citoyen qui est concerné par la possibilité matérielle de recourir aux médicaments. Ce sont les industriels qui deviennent bénéficiaires de l'accès aux marchés économiques pour leurs produits. Dans cette substitution, les populations ne sont plus que des outils de pression sur les gouvernements et les États. Il s'agit d'un concept de stratégie marketing qui vise à s'assurer qu'un médicament sera pris en charge à hauteur du prix voulu par le détenteur de brevets, en faisant notamment valoir le besoin qu'il comblera dans la population. La stratégie d'*Access Market* peut ainsi récupérer toute une partie du combat activiste pour l'accès universel aux soins (visibiliser l'urgence et les soins), mais en le coupant de tout recul critique quant au fonctionnement de l'industrie pharmaceutique (opacité, part de financement public, illégitimité des prix et des brevets, etc.) afin de faire pression sur les pouvoirs publics pour accepter un tarif pourtant excessif.

« Contrefaçon » vs « sous-standards » ou « faux médicaments »

En droit de la propriété intellectuelle, la contrefaçon est une atteinte aux droits exclusifs, de propriété et notamment au droit des marques. Une contrefaçon n'est donc en rien une analyse pharmacologique d'un produit de santé, et n'indique donc rien sur la qualité du produit en cause. Pourtant depuis une vingtaine d'années, les firmes pharmaceutiques tentent d'imposer ce terme dans de nombreux traités, et auprès de dirigeants, dont les responsables de la Commission européenne chercheurs et journalistes, comme synonyme de médicament de « mauvaise qualité », un « sous-standard »,

un produit au principe actif sous-dosé, n'ayant pas l'effet qu'il indique avoir, voire être un faux médicament. Ici la confusion sémantique a pour but de créer une confusion entre médicaments « princeps » et médicaments génériques de qualité, en utilisant la question de la qualité pour justifier un monopole industriel. Si les faux médicaments et sous-standards sont absolument à combattre, notamment en garantissant un accès à des produits de qualité pour tous, et en levant des barrières comme celles des prix, la confusion volontaire entre médicament *princeps* et génériques est, elle, dramatique. L'enjeu n'est alors plus de répondre à la question : le médicament soigne-t-il, mais respecte-t-il les droits de propriété intellectuelle ?

Ainsi, le statut légal d'un médicament générique peut varier d'un pays à l'autre : autorisé ici, contrefaçon ailleurs. Pourtant, le générique est une copie du médicament *princeps*, qui, d'un point de vue sanitaire, a le même effet. L'usage abusif du terme de contrefaçon ne permet donc pas de lutter contre les faux médicaments ou les sous-standards, mais participe à dénigrer les génériques. Assimiler les génériques aux contrefaçons revient donc à empêcher d'élargir l'accès à des soins de qualité, et à laisser le champ libre à des escrocs pour faire valoir leur sous-standards.

« Prix » vs « coût »

La confusion entre le « prix » et le « coût » d'un médicament empêche d'évaluer la légitimité des premiers. Par « coût », on désigne généralement la somme nécessaire pour produire un bien ou un service ; le coût représente donc la somme de la valeur de chaque *input* nécessaire à la production, notamment les matières premières, le travail, le capital et l'entreprise. Le prix en revanche découle d'une construction. Par « prix », on désigne la somme d'argent que les consommateurs/acheteurs doivent verser pour acquérir un bien ou un service selon l'offre et la demande, et selon une négociation entre différents acteurs. La différence entre le prix et le coût représente la marge bénéficiaire. Dans le système actuel et dans la majorité de pays notamment de l'Union européenne, il n'y a à ce jour pas de corrélation entre le coût et le prix. Les études d'Andrew Hill, présentées plus loin dans ce rapport, l'ont montré pour de très nombreux produits de santé.

Dans la cadre du médicament, le prix est une valeur d'échange fixée entre le détenteur des brevets et les pouvoirs publics, dans une négociation où l'opacité sur des informations décisives est la norme (informations telles que les investissements en Recherche et Développement, le coût de production, les aides publiques reçues) et la situation de monopole donnent un avantage certain à l'industriel. Les modalités de négociation et de fixation des prix des produits de santé peuvent varier d'un pays à un autre, les systèmes se fondant sur le seul coût de production étant très rares. Le référencement international (benchmarking) ou la prise en compte de la valeur d'usage du médicament et son caractère « cost-effective » fondent le plus souvent les modalités de fixation des prix.

Il est donc indispensable de distinguer prix et coût, d'avoir des idées claires sur les modes de fixation et de disposer des informations manquantes pour que le régulateur public garantisse des prix légitimes.

« Brevet et innovation » vs « collectivisation des risques et privatisation des profits »

Les brevets sont justifiés par la prise de risque et l'investissement que les détenteurs auraient consentis dans la recherche et le développement d'un médicament. Selon ce discours, remettre en cause les brevets ralentirait, voire tuerait l'innovation.

Or, d'une part, la définition même de ce qu'est une innovation et sa traduction institutionnelle font débat. D'autre part, l'opacité qui entoure les aspects économiques

de la R&D empêche d'évaluer la réalité des investissements et des risques pris par les industriels. Inversement, de nombreuses études de cas montrent la part prépondérante des financements publics dans la R&D, et nous en citerons dans ce rapport. Par ailleurs, qu'est-ce que l'innovation ? Les bureaux des brevets ont tendance à définir celle-ci par le nombre de brevets délivrés. Pourtant, si le nombre de brevets délivré est en constante augmentation, une analyse précise de la qualité de ceux-ci montre qu'ils sont parfois délivrés pour des « inventions » présentant peu de valeur ajoutée thérapeutique.

Dès lors, il est indispensable de définir collectivement ce qu'est une innovation, et de faire toute la transparence sur les aspects économiques de la R&D, afin de s'assurer que la sentence peu remise en cause par les dirigeants européens « Les brevets assurent l'innovation » ne signifient pas en fait : « Le risque et l'investissement de la recherche et de la production doivent être assurés par le public, la gouvernance et les profits doivent revenir aux industriels privés. »

Contexte.

A. La production du médicament et ses enjeux

Une dynamique d'augmentation exponentielle des prix

L'impact négatif des prix sur l'accès aux produits de santé dans les pays pauvres ou à revenus intermédiaires, ou celui, positif, des mesures visant à favoriser la production et la circulation de génériques sont des réalités bien documentées¹.

Mais la question du prix touche aussi les pays riches, parmi lesquels les pays européens². En Grèce, suite à la crise économique de 2008, des multinationales comme Roche ou Sanofi ont menacé de se retirer du marché national, suite au non-paiement par les hôpitaux publics de commandes de médicaments. En Espagne et en France, en 2015, des personnes atteintes par le virus de l'hépatite C (VHC), ont dû attendre que l'état de leur foie se détériore pour être éligibles aux nouveaux traitements pouvant les soigner. Pour la première fois en France depuis la création du système de l'Assurance maladie après la Seconde Guerre mondiale, des considérations budgétaires liées au prix d'un traitement avaient dicté la mise en place de critères pour l'accès au médicament en fonction de l'état d'avancement de fibrose des personnes, à rebours des recommandations médicales. En Allemagne, en 2014, les médecins avaient pour consigne de limiter leurs prescriptions de ce même médicament pour des questions de prix³. En Belgique, fin 2019, une famille a fait appel à la générosité du grand public pour l'aider à financer le traitement de son bébé atteint d'une maladie génétique rare, commercialisé par la firme Novartis pour environ 2 millions d'euros l'injection. A la suite du scandale suscité par cet appel à la générosité, la multinationale a mis en place un tirage au sort pour permettre un accès de ce traitement à quelques enfants⁴. Au Royaume-Uni, alors encore membre de l'Union Européenne, le comité NICE (« National Institute for Health and Care Excellence ») contribuant notamment à définir la liste de traitements pris en charge par le système de santé universel (National Health Services - NHS), écartait la possibilité de rembourser certains médicaments utilisés contre des cancers et

1. German Velasquez, *Vaccins, médicaments et brevets*, L'Harmattan, 2021.

2. Londeix P. et Vieira M. « VIH & Banque mondiale » (octobre 2018) ; cité dans *Libération* « Vacarme, sida et néolibéralisme » (novembre 2018)

3. Deutsche Aidshilfe, « Hepatitis C : keine Heilung für alle », *HIV-Magazin*, juillet 2017

4. « Novartis va offrir son médicament ultra-cher par tirage au sort à 100 bébés : "C'est au-delà de la honte" », *La Libre Belgique*, 20 décembre 2019

commercialisés pour plusieurs centaines de milliers de livres sterling, non pas pour des raisons thérapeutiques, mais en raison d'un prix trop élevé. Au même Royaume-Uni, des personnes vivant avec le VIH en bonne santé, et sous une ligne de traitement antirétroviral qui fonctionnait correctement, se sont vues proposer de changer de traitement pour passer sous des trithérapies « moins coûteuses » pour le système de santé. En France, il avait été calculé⁵ qu'au prix du médicament contre l'hépatite C (sofosbuvir) négocié par les autorités sanitaires françaises avec le laboratoire Gilead, l'accès à toutes les personnes atteintes de l'hépatite C d'un traitement représenterait deux fois le total du budget annuel de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) : 14 milliards d'euros. Ces exemples montrent à quel point les prix des produits de santé dans les pays membres de l'Union européenne pèsent sur les systèmes de santé et ne sont pas soutenables pour garantir l'accès aux innovations thérapeutiques pour les populations.

Ainsi, au sein de l'Union européenne, les exemples ne manquent pas⁶ de médicaments « déremboursés », et donc non disponibles au plus grand nombre en raison de leur prix très élevé, ou dont les remboursements pèsent très lourdement sur les systèmes de santé. Cette dynamique d'augmentation exponentielle du prix des traitements dans les États membres de l'Union européenne se déroulent alors même qu'en parallèle ces États multiplient les réformes des systèmes de santé pour « contenir » les dépenses publiques, en coupant certaines dépenses pourtant essentielles (systèmes hospitaliers, ressources humaines en santé, prévention, etc.).

Pour freiner cette dynamique d'augmentation des prix et guider les politiques publiques, la mise en place de la transparence sur les marchés pharmaceutiques est absolument essentielle. En mai 2019, lors de la 72^{ème} Assemblée mondiale de la santé, les États membres de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) s'étaient engagés à mettre en œuvre la transparence sur les marchés pharmaceutiques à travers la résolution : « *Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires* »⁷. Preuve que le problème concerne de nombreux pays européens, l'Italie avait proposé la résolution, qui avait été co-sponsorisée par la Grèce, Malte, le Portugal, la Slovénie et l'Espagne (parmi les pays européens). Il est difficile pour les États de négocier des prix avec les firmes pharmaceutiques sans éléments concrets permettant une approche rationnelle dans ces prix. La transparence est donc nécessaire sur toute la chaîne des produits pharmaceutiques, par exemple sur l'origine des matières premières, information essentielle pour assurer une bonne réactivité en cas de pénuries, et sortir de la dépendance d'une industrie pharmaceutique dont les intérêts privés divergent des intérêts publics.

Suite à l'adoption de cette résolution, l'*Observatoire de la Transparence dans les politiques du Médicament* (OTMeds) a publié en septembre 2019 une « check-list de la transparence » listant différentes informations pour lesquelles la transparence semble essentielle pour guider les politiques publiques en santé (voir annexe 3).

Investissements publics en recherche et développement (R&D)

Si les firmes pharmaceutiques tentent de justifier les prix par les investissements en recherche et en développement (R&D), les investissements du secteur public semblent constamment occultés. Pourtant, dans tous les cas que des chercheurs, ONG ou associations ont pu documenter, la part importante des investissements et risques pris par le public semble minimisée. Ni les coûts estimés de production, ni les investissements

5. Médecins du Monde, Londeix P. avec Forette C. (mars 2014), *New Treatments for HCV: Strategies for Achieving Universal Access*, mars 2014

6. *Vacarme*, Londeix P. et Vieira M. « *VIH & Banque mondiale* » (octobre 2018)

7. Resolution WHA 70.12, "*Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products*" (2019)

en R&D ne semblent donc justifier cette dynamique exponentielle d'augmentation des prix. Pour juguler cette dynamique, il semble ainsi essentiel d'introduire des critères rationnels dans la fixation du prix des médicaments permettant « d'assainir » un marché, où l'essentiel du pouvoir de négociation semble être entre les mains des multinationales. Car les multinationales refusent de communiquer les chiffres des montants investis en R&D. Une transparence sur cet aspect permettrait également d'éclairer les politiques publiques, notamment dans ces enjeux budgétaires. C'est le sens de la résolution visant à « *Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires* » adoptée à l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2019. Son application est inégale à travers les États membres de l'Union Européenne mais l'Italie en a mis en œuvre une partie, par le biais d'un décret publié en juin 2020 (voir annexe 4), et en lien avec les investissements en recherche et développement. En effet, pour chaque nouvelle demande de remboursement d'un produit pharmaceutique, si le prix défère par rapport à un médicament déjà commercialisé et de la même classe thérapeutique, la firme pharmaceutique doit divulguer les détails des dépenses expliquant un tel différentiel.

L'*Observatoire de la Transparence dans les politiques du Médicament* (OTMeds) a proposé en France, en octobre 2019 puis en octobre 2020, une série d'amendements au projet de loi de finances de la sécurité sociale pour y intégrer des éléments sur la transparence des contributions publiques à la recherche et au développement. L'un d'entre eux a été adopté en décembre 2020 et attend sa mise en œuvre et application. Celle-ci ne sera possible que si un décret d'application est émis par le gouvernement. Un rapport du bureau Europe de l'OMS⁸ montre que dans cette zone géographique, la mise en œuvre de la résolution « *Améliorer la transparence des marchés de médicaments, de vaccins et d'autres produits sanitaires* » reste quasi-inexistante.

Pénuries et autres ruptures

Une autre question majeure s'est posée aux populations européennes depuis une dizaine d'années ; les poussant parfois à se rendre dans un pays limitrophe : les ruptures et pénuries de médicaments. Ces ruptures et pénuries sont liées à des problèmes structurels d'offre et de la demande, d'objectifs de rentabilité pour les industriels, de production à flux tendu dans un cadre mondialisé⁹ ; elles sont liées notamment au désintérêt des firmes à produire certains médicaments qui ne sont plus sous brevet et dont elles peuvent tirer un bénéfice moins important que pour un *princeps*. Ces ruptures mettent en danger les personnes, comme le soulignent de récents rapports¹⁰ sur ce sujet publiés en France par France Asso Santé (F.A.S) ou encore l'U.F.C Que choisir. Les exemples très documentés concernent des anticancéreux, des vaccins et des antibiotiques notamment. En 2018, une étude de l'*European Association of Hospital Pharmacists* (EAHP) tentait de mesurer l'impact des pénuries sur les soins hospitaliers dans 38 pays¹¹. Sur les 1666 réponses envoyées, 35 % indiquaient que les pénuries affectaient l'activité des pharmacies hospitalières au moins une fois par jour et 38 % une fois par semaine. Les professionnels estimaient à 5 heures par semaine le temps de travail dédié à gérer des ruptures.

8. Organisation Mondiale de la santé (OMS), Katrina Perehudoff, Kaitlin Mara, Ellen 't Hoen. : ["What is the evidence on legal measures to improve the transparency of markets for medicines, vaccines and other health products \(World Health Assembly resolution WHA72.8\)?"](#)

9. J. Delépine, 2019/11. « Pénurie de médicaments : la faute à la mondialisation », *Alternatives économiques*, pages 36-39, N°395

10. France Asso Santé, « [Pénurie de vaccins et de médicaments : les inquiétudes de France Assos Santé confirmées par une enquête exclusive](#) », 2019 ; Que Choisir, « [Pénuries de médicaments. Devant la responsabilité croissante des laboratoires, les pouvoirs publics doivent sortir de leur complaisance](#) », 2020

11. EAHP, [Medicine Shortages in European Hospitals](#), novembre 2018

À cette question des pénuries structurelles, s'ajoute celle des pénuries conjoncturelles. La pandémie de COVID-19 a montré la dépendance de nos États aux firmes en matière de production de médicaments essentiels, et notamment ceux utilisés en services de réanimation. Si l'augmentation exponentielle de la demande aurait pu difficilement être complètement anticipée, l'impréparation des États et leur incapacité à y répondre de façon adaptée et rapide est très problématique. Cela devrait montrer à quel point les États européens ont délégué aux industriels la politique pharmaceutique et les conséquences qui peuvent en découler. Mais au sein de la Commission européenne, le constat a eu du mal à émerger. Dans une note de début avril consacrée aux pénuries, celle-ci cite comme causes principales des ruptures l'augmentation conjoncturelle de la demande, l'interdiction des exportations ou encore la constitution de stocks nationaux, mais n'analyse pas l'organisation de la production mondiale¹².

Réinvestir les questions pharmaceutiques et reprendre la main sur la production est donc indispensable pour les États européens. Cela doit même être l'un des enseignements majeurs de la crise sanitaire.

Secret des affaires et transparence dans les politiques du médicament

L'opacité entoure toute la chaîne du médicament. Elle est notamment justifiée par le secret des affaires. Son exercice a été renforcé par la directive européenne UE2016/943 du 8 juin 2016, portant « sur la protection des savoir-faire et des informations commerciales non divulgués (secrets d'affaires) contre l'obtention, l'utilisation et la divulgation illicites ». La directive fait l'objet de transcription dans le droit national des pays membres de l'Union Européenne : loi du 20 mars 2019 en Espagne, du 6 avril 2019 en Allemagne ou encore du 30 juillet 2018 en France. Or, le secret des affaires s'oppose à l'exercice du droit à la santé puisqu'il empêche d'éclairer les politiques publiques sanitaires, qui sont de l'ordre de l'intérêt général. De plus, se posent de vraies questions de légitimité quand le secteur industriel qui l'invoque reçoit autant d'aides publiques. Au-delà des effets directs de la directive européenne et des lois nationales qui l'ont déclinée, on constate un recours de plus en plus fréquent au secret des affaires pour empêcher d'évaluer la gouvernance de la chaîne du médicament.

L'opacité participe à déposséder la puissance publique de sa capacité à mener des politiques de santé efficaces en matière de production pharmaceutique. Le manque de visibilité sur l'origine des matières premières empêche par exemple les acteurs de santé d'être réactifs en cas de pénurie pour se tourner vers des fournisseurs alternatifs. L'opacité qui entoure tous les aspects économiques du médicament (aides publiques reçues, investissement consenti par la firme, marge des intermédiaire, coût de production, etc.) empêche une négociation éclairée sur le prix et entraîne l'inflation exorbitante des prix que nous avons décrits. Ainsi, le secret des affaires limite-t-il l'accès au contenu des contrats passés entre la Commission européenne et les laboratoires détenteurs de brevets autour de la pré-réservation de vaccins contre le COVID-19, par exemple en matière d'obligation du laboratoire en cas de manquement dans les livraisons.

La transparence est indispensable à l'échelle du globe. Le manque de données disponibles et les difficultés à les produire empêchent par ailleurs une analyse fine et exhaustive de la production locale dans les pays en voie de développement¹³. Cela favorise

12. Commission Européenne, « [Orientations pour un approvisionnement optimal et rationnel en médicaments afin d'éviter toute pénurie au cours de la pandémie de COVID-19](#) », Communication de la Commission Européenne, 8 avril 2020.

13. W.A. Kaplan, L.S. Ritz, M. Vitello, 2011. "Local production of medical technologies and its effect on access in low and middle income countries: a systematic review of the literature", *Southern Med Review*, Vol 4, Issue 2, pages 4-14 (doi:10.5655/smr.v4i2.1002)

les discours erronés minimisant les capacités de production au sud ou disqualifiant la qualité de celle-ci.

Sécurité sanitaire et pandémie mondiale

En mars 2020, des médicaments utilisés dans les services de réanimation dans les principaux hôpitaux européens ont connu de fortes tensions, provoquant une réaction des principaux CHU. Ces tensions et ruptures étaient notamment liées au ralentissement de la production des sites de production de matière première en Chine, puis à l'Inde qui avait fermé ses frontières aux exportations. Le gouvernement français a dû reconnaître que l'ampleur du phénomène avait contraint les hôpitaux à trouver de nouveaux producteurs par eux-mêmes. Il explique par exemple dans l'exposé des motifs de l'article 37 de son Projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2021 : « Lors de la crise, les établissements publics se sont mobilisés avec des sous-traitants privés pour produire en urgence des médicaments critiques (cisatracurium, atracurium) en appui des actions engagées par ailleurs. »

Ainsi la crise du COVID-19 a-t-elle révélé au grand public l'interdépendance des pays en matière de production pharmaceutique, des produits finis à la matière première, aucun pays n'étant réellement auto-suffisant. La crise a également mis en évidence les risques d'une externalisation de la part des pays européens de la chaîne de production pharmaceutique. « Relocaliser » l'industrie pharmaceutique est ainsi apparu comme l'une des étapes logiques à mettre en place au sortir de la crise dans le débat public. Cette proposition est avancée par les représentants de l'industrie pharmaceutique et par de nombreux politiciens au-delà des clivages partisans. Mais cette question doit être appréhendée dans toute sa complexité et avec ses subtilités. Car dans la réalité, de nombreux pays européens restent producteurs de médicaments mais il s'agit de production privée, laissée entre les mains de firmes régies par les logiques d'offre et de la demande. Or, ce sont ces mêmes logiques qui déterminent en grande partie les problèmes déjà décrits, notamment ceux des prix et des pénuries. On ne peut donc proposer de relocalisation sans parler de ses modalités.

Une modalité possible est la production publique. Celle-ci est pourtant peu envisagée et discutée. Au printemps 2020, en pleine crise de pénuries de masques, de réactifs, de bouteilles d'oxygène ou de médicaments essentiels à la réanimation, la Commission européenne n'envisage en urgence l'augmentation de la production locale que par le truchement de mesures fiscales et de soutien financier aux industriels privés¹⁴. Or, à la même période, les États membres se dotaient de lois d'exception autorisant notamment les réquisitions, quant le droit national ne les autorisait pas déjà. Et certains pays comme l'Allemagne et l'Espagne y ont eu recours. De même, une note d'un think tank français¹⁵ décrit les limites d'une relocalisation de la production pharmaceutique en mettant en avant la désorganisation qu'elle entraînerait sur le secteur privé sans jamais faire l'hypothèse d'une réappropriation collective par une forme productive publique. Ce travail est représentatif des lacunes du débat public puisqu'il pose à peine les spécificités du secteur pharmaceutique et se propose de démontrer les limites de la relocalisation sans penser à la santé publique, par des exemples pris à d'autres industries.

Plutôt que d'envisager la question de la relocalisation dans un territoire donné selon des conditions identiques à celles actuelles, celle que l'on pourrait ainsi poser est

14. Commission Européenne, « Orientations pour un approvisionnement optimal et rationnel en médicaments afin d'éviter toute pénurie au cours de la pandémie de COVID-19 », Communication de la Commission Européenne, 8 avril 2020.

15. P.-A. Hyppolite, 2020/09. « Relocaliser la production après la pandémie ? », Série « Relocaliser - Décarboner - Rapatrier », Fondation pour l'innovation politique.

davantage : que faire pour que les États membres de l'Union européenne reprennent la main sur la production pharmaceutique ?

B. Typologie du secteur pharmaceutique

Concentration et financiarisation du marché de plus en plus grandes

En 2020, les principales multinationales pharmaceutiques en terme de chiffres d'affaire, étaient Johnson & Johnson (et Janssens), Novartis, Pfizer, Roche, Merck & Co, GlaxoSmithKline, Abbvie, Sanofi, Takeda. Mais on peut également y ajouter Novo Nordisk, Eli Lilly, Bayer, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca. Bien loin des idées reçues, le secteur pharmaceutique est rarement composé d'industries nationales, mais principalement d'acteurs multinationaux, voire supranationaux, dont le rattachement à un pays n'est plus réellement clair.

L'évolution de la production : fusions et acquisitions, spécialisation, financiarisation, externalisation et évasion fiscale

La production européenne a suivi l'évolution mondiale, marquée par plusieurs phénomènes¹⁶ qui ont touché de nombreux secteurs industriels, mais dont les conséquences sont particulières au vu du statut à part qu'est le médicament. Tout d'abord, **des fusions et acquisitions** ont polarisé la production autour de multinationales, les « Big Pharma ». Le français *Rhône-Poulenc* et l'allemand *Hoechst* ont fusionné, entraînant la création d'*Aventis* qui est devenu Sanofi. On peut bien parler de « méga-fusion¹⁷ », dont le laboratoire Pfizer est un modèle avec le rachat de *Pharmacia Corp* en 2003 pour 59 milliards de dollars ou de *Wyeth* en 2009. Ces achats renforcent la concentration du marché, notamment dans des secteurs aussi décisifs que les active pharmaceutical ingredients (API) ou la production de génériques. La taille de ces géants leur donne par ailleurs un pouvoir supplémentaire dans les négociations avec les pays.

En Allemagne, la firme *Bayer* a également procédé à différentes acquisitions au cours de son histoire, notamment du laboratoire *Schering AG* en 2006 puis, hors secteur pharmaceutique, du géant *Monsanto* en 2016.

Une autre tendance essentielle des trois dernières décennies est la **spécialisation** de la production. La fusion entre *Hoechst* et *Rhône Poulenc* a entraîné la création de deux entités, *Aventis*, qui s'est concentré sur l'agrochimie et le pharmaceutique, et *Rhodia* qui s'est organisé autour de la chimie. On est ainsi passé de « grands groupes chimico-industriels verticalement constitués¹⁸ » à des « Big Pharma », qui ont de plus en plus tendance à se spécialiser dans un domaine pharmaceutique particulier. Là encore, la **concentration** du marché s'en trouve renforcée.

Cette concentration du marché s'illustre par exemple de façon criante sur le marché des diagnostics in-vitro (DIV) et notamment celui des tests PCR (Polymerase Chain

16. Les économistes Philippe Abecassis et Nathalie Coutinet les ont décrits dans leur ouvrage de vulgarisation *L'économie du médicament* (La Découverte, 2018).

17. Philippe Abecassis et Nathalie Coutinet, *Économie du médicament*, La Découverte, 2018, page 79.

18. Ibidem, page 78.

Reaction). Cela était déjà le cas bien avant l'apparition du COVID, avec notamment deux acteurs majeurs se partageant une grande partie du marché mondial : Roche et Abbott. Cette concentration du marché a eu pour conséquence de limiter l'accès à des examens de suivi du VIH/sida en particulier en Afrique subsaharienne, ou encore de limiter la capacité des pays en développement à mener des campagnes de dépistage du virus de l'hépatite C (VHC)¹⁹.

Tout comme la recherche, la production pharmaceutique est largement **financiarisée**. Les profits sont moins générés par des investissements dans la production, qui étaient le moteur du capitalisme jusque dans les années 1990, que par la seule circulation des actifs et la spéculation. L'exemple qui illustre le mieux ce phénomène est le rachat en 2011 de Pharmasset qui a développé le médicament contre l'hépatite C sofosbuvir, par Gilead pour 11 milliards de dollars. La seule annonce de rachat a fait grimper l'action de Gilead en bourse, ce qui a permis à la firme d'amortir le coût du rachat sans avoir vendu un seul médicament. De même, en novembre 2020, en vendant ses actions au lendemain d'annonces prometteuses sur le vaccin contre le COVID-19, la direction de Pfizer avait-elle pour objectif avant tout de réaliser une opération auprès des actionnaires²⁰.

Les conséquences sur la gouvernance et sur les choix stratégiques de cette évolution sont décisives puisque ce sont le cours boursier et les profits des actionnaires, le plus souvent à court terme, qui les déterminent. Ainsi, entre 1999 et 2017, le chiffre d'affaires des onze plus grandes entreprises pharmaceutiques a doublé, passant de 197 à 395 milliards de dollars. Dans la même période, les bénéfices ont augmenté de 44 % (de 34 à 50 milliards de dollars) alors que les dividendes faisaient plus que tripler, passant de 20 à 71 milliards de dollars. L'explosion des dividendes par rapport aux bénéfices et le fait que les premiers dépassent les seconds en 2017 est le signe d'une orientation stratégique vers les profits des actionnaires.

Enfin, la tendance à **externaliser** certains secteurs de la production a accompagné de façon logique cette financiarisation, puisqu'elle permet aux grandes firmes de se concentrer sur la commercialisation. Ainsi, en dix ans, plus de 30 % de la production totale mondiale a été confiée à des acteurs spécialisés dans la production par un tiers. En France, entre 2009 et 2017, une quinzaine de sites ont été repris par des acteurs spécialisés dans la production pour tiers²¹. Des firmes comme Sanofi avaient arrêté leurs recherches sur les coronavirus avant la survenue de la pandémie. La firme a également arrêté ses recherches sur le VIH, la tuberculose, la maladie d'Alzheimer, entre autres.

Une évasion fiscale massive

L'évasion fiscale et la différence de rémunération entre les actionnaires et les travailleurs en sont d'autres signes. En 2018, l'organisation américaine *Americans for Tax Fairness* a publié une étude²² sur ces phénomènes en analysant les données publiques des dix plus grandes entreprises du médicament des États-Unis :

19. Voir les rapports : "OMS, *Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment*", Janvier 2021 ; ALCS, Londeix P., « *Benchmark des analyses diagnostiques, d'évaluation de la fibrose et de suivi du traitement de l'hépatite virale C* », mai 2018.

20. Olivier Petitjean, « *1000 milliards d'euros de profits en vingt ans : comment les labos sont devenus des monstres financiers* », *Bastamag*, 16 janvier 2019.

21. PIPAME, *Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs de médicaments*, DGE, Paris, 2017.

22. Americans For Tax Fairnes, "*Bad medicine: How GOP Tax Cuts Are Enriching Drug Companies, Leaving Workers & Patients Behind*", 2018.

COMPANY	2018 ESTIMATED ANNUAL TAX CUT	ONE-TIME TAX CUT ON OFFSHORE PROFITS	STOCK BUYBACKS ANNOUNCED SINCE NOVEMBER 28, 2017	2018 STATED OR ESTIMATED COST OF PROMISED BONUSES	CEO-TO-WORKER PAY RATIO ***
ABBVIE*	\$ 1,316,950,210	\$ 3,881,000,000	\$ 10,000,000,000	\$ 0	144-1
AMGEN**	\$ 98,400,000	\$ 5,500,000,000	\$ 10,000,000,000	\$ 0	147-1
BIOGEN	No estimate	\$ 1,060,400,000	None announced	\$ 0	Not reported
BRISTOL-LYERS SQUIBB	No estimate	\$ 4,827,300,000	None announced	\$ 0	169-1
CELGENE	No estimate	\$ 1,953,700,000	\$ 5,000,000,000	\$ 0	Not yet available
ELI LILLY*	\$ 163,905,000	\$ 4,492,000,000	None announced	\$ 0	118-1
GILEAD SCIENCES	No estimate	\$ 7,000,000,000	None announced	\$ 0	94-1
JOHNSON & JOHNSON	No estimate	\$ 9,031,800,000	None announced	\$ 0	452-1
MERCK**	\$ 2,728,900,000	\$ 13,135,900,000	\$10,000,000,000	\$69,000,000	215-1
PFIZER*	\$ 1,070,745,480	\$ 25,503,000,000	\$10,000,000,000	\$100,000,000	313-1
TOTAL	\$ 6,267,900,690	\$ 76,385,100,000	\$ 45,000,000,000	\$ 169,000,000	N/A

Sources : Americans for Tax Fairness

* 2018 tax cut estimated by the Senate Finance Committee

** 2018 tax cut estimated by Just Capital

*** Compiled by Bloomberg based on company reports to the SEC

Cette analyse précise que les économies réalisées grâce à « l'optimisation » ou « l'évasion fiscale » ne sont que très rarement réparties entre les actionnaires et les travailleurs, l'essentiel allant aux premiers. Ces économies ne sont pas répercutées non plus dans le prix des produits. Même lorsqu'elle concerne des entreprises non communautaires, l'évasion fiscale est aussi un problème européen. Pfizer, par exemple, déclare une partie de ses revenus à travers une compagnie offshore, ce qui lui permet depuis plus de dix ans une réduction d'impôt conséquente.

Le rapport publié aux États-Unis par « Americans for tax fairness²³ » estimait l'évasion fiscale aux États-Unis de Pfizer à 25 milliards de dollars, pour J&J à 7 milliards, Gilead à 9 milliards, Merck à 13 milliards pour un total de 53 milliards de dollars. Pour les 10 premières multinationales en termes de profits, les « *untaxed profits offshore* » étaient eux estimés en 2017 à 503 milliards de dollars. Ces données avaient été documentées dans un rapport de la commission des finances du Sénat américain en 2018²⁴.

Le 13 juillet 2021, l'organisation SOMO a montré les stratégies d'évasion fiscale de Moderna²⁵. La firme, basée dans le Massachusetts, s'est déclarée légalement dans le Delaware, un paradis fiscal. Un contrat avec la Commission européenne, qui a fuité, a permis de voir que Moderna déclare ses ventes du vaccin en Suisse, un autre paradis fiscal. L'assentiment de la Commission à cette évasion fiscale s'apparente à une autre forme de soutien public.

Si on tient compte de cette tendance, qu'on l'associe aux financements publics à la recherche et au développement ainsi qu'à l'inflation des prix, on en conclut que la puissance publique paie les médicaments et produits de santé au moins quatre fois : une fois à travers la recherche publique, une fois par l'aide à la R&D pour les groupes privés, une troisième fois par le remboursement des médicaments, une quatrième fois par la tolérance envers l'évasion fiscale. On peut y rajouter une cinquième, quand la puissance publique doit indemniser des victimes d'accidents sanitaires.

23. Americans For Tax Fairness, "[Bad medicine : How GOP Tax Cuts Are Enriching Drug Companies, Leaving Workers & Patients Behind](#)", 2018

24. Rapport de la Commission des finances du Sénat américain, "[Trump Tax Law and the Health Care Industry: A \\$100 Billion Bonanza](#)", 17 avril 2018

25. SOMO, "[Pocketing tax free profits from publicly funded jabs](#)". 13 juillet 2021

Le tissu industriel pharmaceutique en Europe

L'opacité règne également sur le tissu industriel européen, avec peu de données agrégées disponibles et facilement accessibles sur le tissu industriel pharmaceutique à l'échelle européenne. De plus, les données nationales existantes, comme celles que produisent par exemple la Banque de France et l'Insee²⁶, ne prennent pas en compte les spécificités du secteur pharmaceutique et les objectifs de santé publique. De telles études pensent la production, l'importation et l'exportation pharmaceutiques en terme de compétitivité, les pays étant classés sur un « podium ». Une telle vision concurrentielle empêche de penser la nécessaire complémentarité à mettre en œuvre au niveau européen pour couvrir les besoins en santé des populations.

Cette opacité n'est pas propre à l'Europe et se retrouve au niveau mondial. Elle empêche d'évaluer les contraintes et les conséquences d'une production locale²⁷. Elle empêche aussi, particulièrement en Europe selon une étude²⁸, de penser les enjeux environnementaux associés à la production de matière première.

Selon la Commission européenne, l'industrie pharmaceutique européenne représentait en 2019, 800 000 emplois directs et avait généré un excédent commercial à hauteur de 110 milliards d'euros²⁹. En 2019, les industries pharmaceutiques de l'Union Européenne totalisaient 17,7 % des ventes mondiales de nouveaux médicaments contre 65,2 % pour les États-Unis³⁰. La part des importations de produits pharmaceutiques par rapport à la production, une donnée qui peut avoir son importance pour mesurer l'enjeu des relocalisations, varie d'un pays européen à un autre. La part de la valeur ajoutée issue d'importations de produits pharmaceutiques est de 49 % en France (contre 51 % de valeur ajoutée produite), de 42 % en Allemagne (contre 58 %) et de 36 % en Italie (contre 64 %³¹).

Le laboratoire Sanofi dispose par exemple de sites de productions de produits finis principalement concentrés en France, en Allemagne et en Italie, mais également en Espagne, Royaume-Uni, Belgique, Hongrie, Irlande, Roumanie, République tchèque et Portugal. Au Danemark, l'industriel Novo Nordisk produit principalement de l'insuline et des traitements hormonaux, et il est estimé que la moitié de l'insuline commercialisée au niveau mondial est fabriquée dans le site danois de Novo Nordisk de Kalundborg³².

Quant à la production de matière première des bio-médicaments, elle reste largement produite par les détenteurs des brevets, dans les pays riches, notamment ceux de l'Union Européenne. L'externalisation par sous-traitance concerne donc surtout les principes actifs (API) des médicaments génériques et des *princeps* considérés comme à faible valeur ajoutée (une fois de plus, par comparaison à d'autres présentant une « valeur ajoutée » gigantesque). Elle peut aussi concerner des API de médicaments dont la production nécessite des technologies de production que le détenteur de brevets n'a pas déployées dans ses sites.

26. J.-L. Cayssials & M. Ranvier, 2016. "Strategies for internationalisation in Pharma", Quarterly selection of articles - Bulletin de la Banque de France, Banque de France, issue 42, pages 25-40, Summer.

27. W.A. Kaplan, L.S. Ritz, M. Vitello, 2011. "Local production of medical technologies and its effect on access in low and middle income countries : a systematic review of the literature", *Southern Med Review*, Vol 4, Issue 2, pages 4-14 (doi :10.5655/smr.v4i2.1002)

28. J. Larsson, J. Fick, 2009/04. "Transparency throughout the production chain - a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals? : Regulatory Toxicology and Pharmacology", Issue 53, pages 161-163

29. Commission européenne, *Une stratégie pharmaceutique pour l'Europe, questions et réponses*, novembre 2020.

30. IQVIA, *The Global Use of Medicines in 2019*.

31. Accenture, *Une nouvelle trajectoire pour l'industrie française*, 2020

32. Eric Palmer, "Novo Nordisk investing \$117.4M in manufacturing site in Denmark", *Fierce Pharma*, 7 février 2020.

Malgré les difficultés que l'opacité impose à une telle recherche, on évalue aujourd'hui de 60 à 80 % la part de ces matières fabriquées dans des pays extérieurs à l'Union européenne, notamment des pays asiatiques, contre 20 % il y a trente ans³³.

Le rapport du LEEM³⁴ en France en 2017 indique notamment que : « Avec un chiffre d'affaires de plus de 53 Md€ en 2015, l'industrie pharmaceutique constitue l'un des piliers de l'économie française. Ses établissements emploient près de 100 000 personnes sur l'ensemble du territoire français. Par ailleurs, elle est très performante à l'export avec 26,9 Md€ de ventes de médicaments réalisées à l'international pour un excédent commercial de 7,7 Md€ en 2015. Au sein de l'industrie pharmaceutique française, la production constitue un maillon essentiel en termes d'emploi et d'activité, charnière entre la R&D et la commercialisation. Forte d'un tissu industriel historiquement dense aussi bien dans les médicaments que dans les vaccins, la production représente aujourd'hui plus de 40 % des emplois de l'industrie pharmaceutique alors que cette proportion s'élevait à 34 % en 2003. [...] Pour une diversité de raisons (pressions sur les prix des médicaments, concentration sur la R & D, etc.), les laboratoires pharmaceutiques ont progressivement confié une partie de leur production et installations liées à des tiers spécialisés jusqu'à souvent devenir eux-mêmes des tiers en utilisant certaines de leurs propres capacités de production non mobilisées. La plupart des entreprises pharmaceutiques la mettent ainsi en œuvre pour la fabrication du principe actif du médicament et/ou sa formulation, à l'image des deux premiers laboratoires pharmaceutiques français Sanofi et Servier. La France possède le potentiel pour se positionner parmi les leaders mondiaux de la production pour tiers avec un savoir-faire historique, des entreprises de dimension internationale et des PME dynamiques et innovantes. ».

Ces chiffres et descriptions du secteur pharmaceutique et industriel français contrastent avec le désarroi qu'ont affiché les décideurs politiques en France en avril 2020 au moment des tensions en stocks de médicaments essentiels. Le tissu industriel existe encore en partie, mais celui-ci est contrôlé par des multinationales, quand les États semblent, eux, démunis.

Les différents niveaux de la relocalisation

Face aux situations dramatiques auxquelles les pays ont été confrontés pendant les premiers mois de la crise du COVID-19, la question de la relocalisation de la production pharmaceutique en Europe s'est donc imposée dans l'espace public. Mais autour du même terme de « relocalisation » ont été avancées des idées parfois opposées. Ainsi, les entreprises du médicament en ont-elles profité pour demander davantage d'aides à la production pharmaceutique, expliquant que si les médicaments étaient produits en Asie, c'était parce que les pays européens notamment refusaient de payer des prix plus élevés. Cet argument n'est pas recevable. Les études sur les coûts réels de production montrent que les producteurs de génériques asiatiques, produisant des médicaments vendus 2 euros la boîte en Europe, réalisent quand même des marges importantes. Les multinationales ont donc choisi de ne plus produire ces médicaments car elles préfèrent concentrer leur production sur des médicaments qu'elles pourront facturer beaucoup plus cher.

Le problème n'est pas que des entreprises soient guidées par le profit, il en est de la logique même du monde capitaliste, mais le problème est que les États aient perdu la main sur une production de médicaments essentiels pour les populations, alors qu'ils continuent à financer leur développement et remboursement. Sans investissements massifs des États, nous pouvons douter que les produits de santé dont nous avons be-

33. Philippe Abecassis et Nathalie Coutinet, *Économie du médicament*, La Découverte, 2018, page 83.

34. LEEM, 2017 : « Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments »

soin aient été développés ces dernières années. L'illustration de ce fait vient des maladies tropicales négligées qui sont négligées par la recherche, dans la mesure où elles ne représentent pas des marchés intéressants. Car une fois encore il n'est pas question de rendre des marchés attractifs, mais de rendre accessibles aux populations des produits vitaux. Les produits de santé ne sont pas des produits comme les autres, donc qu'ils ne doivent pas obéir aux mêmes règles que d'autres biens de consommation. Ainsi, une relocalisation qui aurait lieu selon les mêmes règles de l'offre et de la demande, aidée par de l'argent public octroyé aux firmes pharmaceutiques, ne résoudrait pas le problème.

Définir le cadre de la relocalisation.

A. De quelles étapes de production parle-t-on ?

Les différentes étapes de la chaîne de valeur de production du médicament doivent être détaillées. Il s'agit des étapes depuis la production des principes actifs pharmaceutiques au produit final. Les différentes étapes représentent des phases différentes, avec notamment des produits résultant de la chimie de synthèse ou des biologiques pour la prévention, comme les vaccins, et les kits de diagnostics. Ces différentes étapes ont fait l'objet de descriptions modélisées¹.

Ainsi par industrie pharmaceutique, on entend différentes phases, qui produisent à l'échelle industrielle des substances thérapeutiques actives, à des fins de traitement, prévention ou diagnostic, pour des personnes ou des animaux, tout comme des principes actifs destinés à la production de ces substances, issus de la chimie de synthèse ou biologique, de plantes, produits génétiques ou ingénierie.

La production pharmaceutique à l'échelle industrielle englobe deux grandes catégories, selon que le médicament est issu de la chimie ou s'il s'agit d'un bio-médicament. La première étape concerne la production d'API et varie en fonction du type de produit. On distingue ainsi :

- **la chimie de synthèse** : production d'un produit pharmaceutique issue d'une synthèse chimique.
- **la fermentation**, la production ou la séparation de produits chimiques pharmaceutiques, comme les antibiotiques et les vitamines, de micro-organismes.
- **l'extraction** : la production de produits biologiques ou botaniques, issus de produits organiques provenant d'animaux ou de végétaux.
- **la production biologique** : l'utilisation de micro-organismes et d'outils d'ingénierie génétique pour produire des vaccins, des anticorps monoclonaux.

Puis vient l'étape de la formule : la transformation de « vrac » pharmaceutique en différentes formulations, différentes posologies, et différentes formes, comme des

1. R.T. Sousa, S. Liub, L.G. Papageorgioub, N. Shaha, 2011. "Global supply chain planning for pharmaceuticals", *Journal of Chemical Engineering Research and Design*, issue 89, pages 2396-2409.

comprimés, des capsules, des solutions injectables, des crèmes ou pommades, avec l'ajout d'excipients. À ces étapes s'ajoutent des étapes de production comme le conditionnement et l'emballage. Cette dernière étape est parfois délicate : dans le cas de certains vaccins contre le COVID-19 par exemple, elle nécessite des conditions contraignantes de réfrigération.

Les différentes étapes de production peuvent être menées par les mêmes acteurs, ou sous-traités sous des accords commerciaux et licences volontaires à des façonniers. Très souvent ces accords sont tenus secrets (protégés par le secret des affaires) ce qui rend très difficile la transparence sur la chaîne de production et rend quasiment impossible de retracer précisément la chaîne de production d'un médicament donné. Si les agences du médicament disposent d'un certain nombre d'informations auxquelles le grand public n'a pas accès, notamment en ce qui concerne les sites de productions, ces informations restent difficilement accessibles ou utilisables, protégées par le secret des affaires et par les clauses portant sur l'exclusivité des données cliniques.

L'équipe de recherche de l'Institut de hautes études internationales et du développement (IHEID)/Graduate Institute à Genève explique par exemple comment cette opacité complique la cartographie qu'elle a entamée concernant la production mondiale de vaccins contre le COVID-19 : « *Cet ensemble de données repose sur les entreprises, les gouvernements et les organisations multilatérales qui rendent leurs accords publics. Il existe des lacunes importantes dans les données, notamment le fait que tous les accords ne sont pas signalés en temps opportun, et les accords signalés peuvent manquer d'un ou plusieurs points de données pertinents, tels que les doses prévues ou le marché prévu.*² »

Aujourd'hui, il est difficile de cartographier où ces différentes étapes peuvent être réalisées à travers les États membres de l'Union européenne. Mais il semble clair que la production de matière première et de principes actifs sont très peu réalisés en Europe pour différentes raisons.

B. La production des « active pharmaceutical ingredient » (API) : un enjeu capital

Comme le soulignent les recherches de Carlos Correa³, de German Velasquez⁴ du South Centre ou encore de Rui T. Sousa, du Collège Impérial de Londres⁵, l'une des phases essentielles de la production pharmaceutique est celle qui concerne la production de « API » (Active Pharmaceutical Ingredient), qui est la substance active d'un produit fini donné. Dans les discussions sur la production pharmaceutique, la production de cette matière première est souvent omise, alors qu'elle est pourtant centrale. Alors qu'il peut y avoir de nombreux producteurs génériques d'un même médicament, il peut n'y avoir qu'un, deux ou seulement trois producteurs d'API à travers le monde, ce qui conduit à une concentration du marché, et un contrôle de celui-ci par ces producteurs. Dans de nombreux cas, les multinationales contrôlent également le marché de la production d'API soit par des accords d'exclusivité, soit parce que ces producteurs leur appartiennent. La vente et l'achat de ces « API » est souvent menée par des courtiers en

2. Graduate Institute, "COVID-19 Vaccine Manufacturing" dernière mise à jour du 17 juin 2021.

3. Carlos M. Correa, South Center, "Lessons from COVID-19: Pharmaceutical Production as a Strategic Goal" (juillet 2020)

4. German Velasquez, South Center "Re-thinking global and local manufacturing of medical products after COVID-19" (septembre 2020)

5. R.T. Sousa, S. Liub, L.G. Papageorgioub, N. Shaha, 2011, "Global supply chain planning for pharmaceuticals", *Journal of Chemical Engineering Research and Design*, issue 89, pages 2396-2409.

bourse, qui ne produisent pas eux-mêmes mais qui spéculent sur l'achat et la vente en fonction de l'offre et de la demande.

Ainsi, la production d'API est un enjeu central de la production pharmaceutique, souvent masqué par l'opacité sur la chaîne de production pharmaceutique. Les multinationales pharmaceutiques les plus puissantes détiennent une grande partie de la production d'API. C'est le cas de Pfizer, Novartis, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, firmes dont la production de matière première est concentrée en Asie.

Les producteurs de génériques les plus puissants sont ceux qui produisent eux-mêmes, au moins en partie, leur API, comme Teva pharmaceutical, qui détient plus de 300 produits API dans son portefeuille. En Inde, Dr Reddy's en a plus de 60⁶. Cipla, Aurobindo, Ranbaxy et Sandoz en sont d'autres majeurs. En Egypte, le laboratoire Pharco produit également une partie de sa matière première notamment pour ses médicaments contre l'hépatite C.

Dans le domaine du diagnostic in-vitro, la fabrication de la matière première est concentrée entre les mains d'une poignée de firmes, notamment Roche, Abbott, ThermoFischer Scientific. C'est pourquoi, l'OMS recommandait⁷ dès 2011 la production locale de diagnostics, notamment pour les pays émergents, s'appuyant sur les exemples de l'Afrique du Sud et du Brésil.

Ainsi, alors qu'auparavant de nombreuses firmes pharmaceutiques produisaient elle-même l'API dans les pays à hauts revenus, ce n'est aujourd'hui plus le cas. L'API est le plus souvent produite en Asie, en Chine et en Inde. 80 % des substances actives des médicaments sur le marché européen sont importées de Chine et d'Inde. D'autres pays, comme le Bangladesh ont également développé un « parc industriel » très important de production d'API dans le but de développer leur industrie du médicament. Bien que localisée en Asie, cette production n'en reste pas moins contrôlée par les multinationales, à travers des accords de licences volontaires et autres formes de sous-traitance, qui maintiennent le marché concentré et qui limitent la production par des tiers non validés par ces multinationales (par exemple des producteurs de génériques souhaitant fournir un pays ayant émis une licence obligatoire sur le même médicament ne pourront pas s'approvisionner en API).

La régulation du prix de la matière première par des logiques d'offre et de la demande pose des questions éthiques majeures. Des études réalisées par Andrew Hill (Université de Liverpool) sur les coûts réels de production de certains médicaments essentiels le montrent : la concentration de production d'API est importante, et son prix d'achat ou de vente, représente une part importante du coût de production du produit fini. Ainsi, un producteur dépendant d'une production d'API produite par un tiers, dispose d'une liberté limitée concernant sa production.

L'opacité sur la chaîne du médicament et la production d'API empêche par ailleurs une évaluation des risques environnementaux, évaluation pourtant indispensable pour rééquilibrer ces risques à l'échelle mondiale. Une telle évaluation est particulièrement lacunaire en Europe⁸.

6. PIPAME, *Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs de médicaments*, DGE, Paris (2017)

7. Ibid.

8. J. Larsson, J. Fick, 2009/04. "Transparency throughout the production chain - a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals?"; *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Issue 53, pages 161-163

C. Concentration de la production d'API et gestion des stocks : ce que l'exemple du midazolam a mis en lumière

Pendant la première vague du COVID-19 en Europe, les pays du nord, notamment ouest-européens et la France en particulier, ont été frappés par une pénurie de médicaments utilisés en réanimation comme le midazolam⁹. Après avoir alerté les autorités françaises sur le sujet, des praticiens hospitaliers de l'AP-HP (France), aux côtés d'OTMeds et du Pr Andrew Hill, ont identifié qu'il y avait au monde 8 producteurs de matière première de midazolam, la plupart produisant en Inde. Cet exemple illustre l'ultra-dépendance à la production d'API.

Il montre également le danger majeur en matière de sécurité sanitaire à laisser entre les mains de peu de producteurs, dans très peu de pays, la production mondiale d'une même substance pharmaceutique.

Un autre exemple récent renforce cette préoccupation. La firme Sanofi produit dans une usine l'essentiel de la production du rifapentine (traitement utilisé contre la tuberculose) pour le monde entier. En 2020, une impureté signalée dans l'usine de Sanofi a ralenti la production mondiale et conduit à des ruptures. L'année d'avant, le vaccin contre le BCG produit par Sanofi Pasteur était venu à manquer pour les mêmes raisons.

Plusieurs actions s'imposent pour les États :

- Constituer des stocks stratégiques nationaux de médicaments essentiels. Des rapports publiés en septembre 2020 montraient qu'une grande partie des antiviraux du stock stratégique de médicaments en France étaient expirés, faisant douter des compétences des personnes en charge de la logistique et du roulement des stocks.
- Ne jamais laisser à un seul pays ou à une seule firme au monde la production d'un médicament ou matière première pour toute la planète. Une usine peut connaître des problèmes d'impureté comme l'ont connu récemment les usines de Sanofi. Un pays peut également sombrer dans un conflit, ou un gouvernement nouvellement élu décider pour des raisons populistes de bloquer toutes ses exportations. Un gouvernement peut également utiliser ses exportations de médicaments pour renforcer son pouvoir de négociation d'autre chose et ainsi fragiliser le pays importateur.

D. Les études sur les coûts réels de production

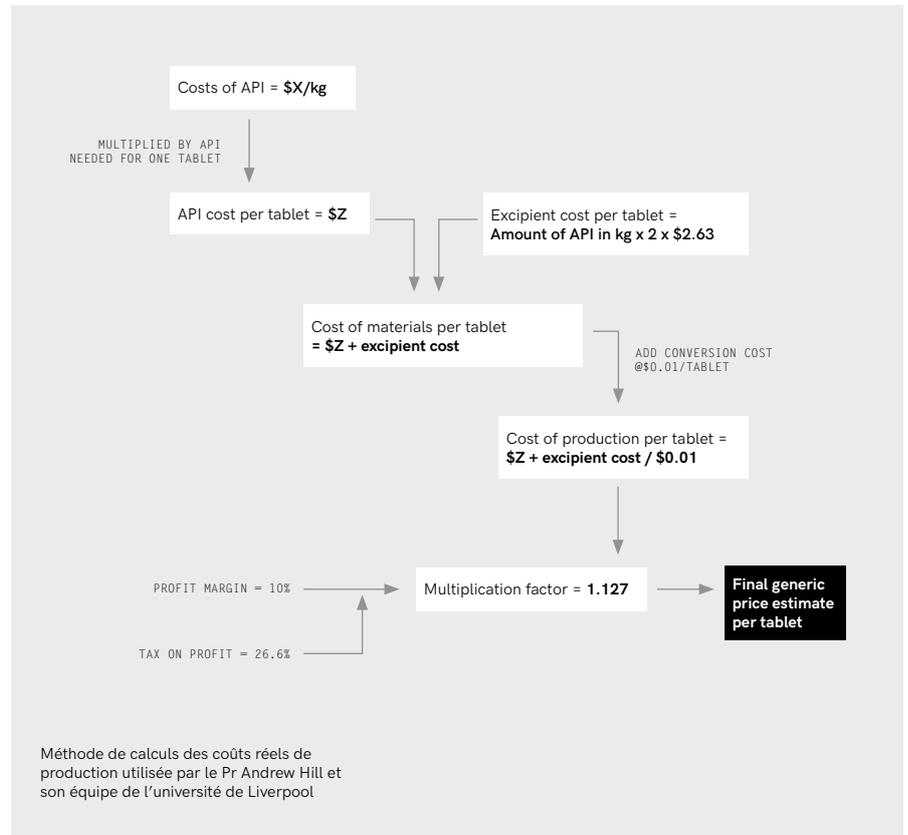
Au début des années 2010, le pharmacologue Andrew Hill, de l'Université de Liverpool, a initié des recherches¹⁰ pour évaluer le coût réels de productions de médicaments¹¹ essentiels. Ses études, réalisées pour différentes revues scientifiques majeures,

9. Aller plus loin sur le sujet : "[Pharma industry warns of Covid drug shortages as raw materials prices surge 200%](#)", *The Print* (3 mai 2021); "[Ways to safeguard UK drug supplies during COVID-19 and beyond](#)", *The Pharmaceutical Journal* (16 avril 2021) ; « [Des stocks de médicaments sous tension dans les services de réanimation](#) », *Le Monde* (26 mars 2020) ; Charbonneau H., Londeix P., Martin J. : « [Médicaments : la planification sanitaire que nous voulons](#) », *Libération* (tribune, 20 avril 2020)

10. "[Minimum Costs for Producing Hepatitis C Direct-Acting Antivirals for Use in Large-Scale Treatment Access Programs in Developing Countries](#)" (avril 2014)

11. Andrew Hill et al. "[Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19](#)" (avril 2020)

mais également pour l'OMS, montrent plusieurs éléments centraux : il n'y a pas de corrélation entre le coût de production d'un médicament et son prix de vente, il n'y a pas de corrélation entre la capacité d'un pays à payer et le prix d'un médicament. Les prix sont issus d'une négociation. Ainsi, pour les nouveaux traitements de l'hépatite C commercialisés en France pour 56 000 euros en 2014, Andrew Hill estimait à l'époque que le coût de production s'élevait à environ 120 euros.



Ces recherches ont mis en lumière l'ultra-concentration de la production d'API, et également à quel point son prix de vente est souvent très éloigné par rapport au prix du produit fini. Ses recherches ont porté sur le coût réel des productions des médicaments utilisés contre l'hépatite C, mais aussi le VIH/sida, l'insuline, des traitements contre le cancer, et les candidats traitements du COVID-19 et les vaccins contre le COVID-19.

E. De quels produits de santé parle-t-on ?

Il nous semble essentiel de faire porter la réflexion sur l'ensemble des produits de santé nécessaires à la prise en charge des personnes : les médicaments issus de la chimie, les bio-médicaments, les vaccins, les diagnostics in-vitro, kits réactifs et consommables de prélèvements, les dispositifs médicaux et les équipements de protection (gants, masques, préservatifs, etc.). Cependant, le présent rapport se concentre sur la question des médicaments, bio-médicaments et vaccins, et fait référence aux diagnostics in-vitro.

Médicaments « essentiels » ou
« à intérêts thérapeutiques » majeurs

Certains débats publics en Europe autour de la relocalisation se sont cristallisés autour de l'exemple du paracétamol, notamment en France, symbole d'un médicament « de base », très prescrit, simple à produire, auparavant produit en Europe et désormais dont la production a été délocalisée. Mais l'enjeu n'est pas tant de produire à nouveau ce médicament « de base » en Europe, que de disposer d'une politique publique de santé à l'échelle européenne et dans ses États membres en mesure de réfléchir de façon holistique et claire aux besoins en santé des populations européennes.

Ainsi, définir le champ de la relocalisation ou de la production pharmaceutique locale est une étape essentielle. Quels produits de santé doivent être concernés par une production européenne ou dans les États membres ? Différentes listes et différents critères peuvent permettre de définir un tel champ. Il y a bien sûr la liste des médicaments essentiels de l'OMS (annexe 1), mais également les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, tels que par exemple définis en France (annexe 2.)

La liste des médicaments essentiels de l'OMS reste une référence, mais elle doit être analysée également avec distance, tant elle reflète d'autres enjeux. En effet, l'OMS n'inclut pas toujours des innovations thérapeutiques dans ses listes, dans la mesure où elle s'adresse également aux pays en développement qui n'ont pas forcément les budgets pour couvrir l'arrivée de nouvelles innovations thérapeutiques, pourtant à intérêts majeurs pour les personnes. Ainsi, souvent, l'inclusion de nouveaux médicaments à cette liste, se fait lorsqu'elle est accompagnée de programmes d'accès ou de financements de ces médicaments au niveau international pour les pays en développement. Ainsi, la liste de l'OMS qui à ce jour comporte 557 médicaments ou produits de santé, doit être complétée par d'autres innovations thérapeutiques.

Maladies orphelines et « négligées »

La réflexion sur l'accès aux innovations thérapeutiques doit intégrer le cas des maladies rares, orphelines ou dites « négligées ». Souvent développées par des organisations caritatives, comme l'AFM-Téléthon ou encore DNDI (*Drug for Neglected Diseases Initiative*), elles n'intéressent les grandes firmes que tardivement ou jamais lorsque les marchés sont considérés comme trop petits. Quand elles sont intéressées, ces dernières compensent par des prix démesurés¹² le faible nombre de bénéficiaires. Une production locale qui sort le médicament des logiques marchandes de l'offre et de la demande doit aussi intégrer ces situations où les priorités dans les critères de production d'un produit de santé ne peuvent être prouvés par des approches purement quantitatives.

Médicaments « essentiels » et innovations thérapeutiques

En France, suite à l'arrivée sur le marché français des nouveaux traitements de l'hépatite C en 2014, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) s'est auto-saisi de la question de l'accès aux innovations thérapeutiques en France. L'avis a été rendu en novembre 2020¹³. Le CCNE indique notamment : « *De nouveaux médicaments, issus de la recherche biomédicale, avec des modèles de construction différents de ceux jusqu'à présent mis en œuvre dans l'industrie pharmaceutique, constituent désormais des innovations thérapeutiques à haute valeur ajoutée. Ces traitements sont très probablement amenés à se développer et leurs indications à s'élargir, par exemple pour de nombreux cancers, pour des maladies rares : ils concerneront donc de plus en plus de patients. Toutefois, les prix exorbitants de ces thérapies*

12. Diana Kwon, "How Orphan Drugs Became a Highly Profitable Industry", *The Scientist*, 1er mai 2018.

13. CCNE, « L'accès aux innovations thérapeutiques : enjeux éthiques », Avis 135, novembre 2020

innovantes (jusqu'à deux millions d'euros par patient) posent clairement la question de leur accès pour tous les patients qui pourraient en avoir besoin. De plus, les prix très élevés de ces traitements pourraient compromettre l'équilibre financier du système de santé solidaire comme celui qui prévaut en France et conduire à faire des choix et à restreindre l'accès aux soins pour d'autres patients. Le CCNE s'est auto-saisi des questions éthiques soulevées dans ce contexte, en s'interrogeant notamment sur l'enjeu éthique posé par l'accès pour tous les patients aux thérapies innovantes. Comment concilier, d'une part, l'accès de ces traitements très coûteux à tous ceux qui le nécessitent et la pérennité du système d'Assurance Maladie et, d'autre part, les intérêts des entreprises pharmaceutiques ? Comment justifier de tels prix et comment pourrait-on définir des prix justes ? ». L'avis du CCNE recommande notamment (cf. encadré page 48) la mise en place de la transparence, la réforme des moyens des bureaux des brevets et production publique à l'échelle française ou européenne.

Choix des médicaments : la puissance publique influencée par des cabinets d'audit privés

Dans le débat public, des critères concurrents sont mis en avant pour définir les productions à relocaliser prioritairement. Les pouvoirs publics et les industriels mandatent des cabinets d'audit pour fournir l'argumentation justifiant cette sélection. L'étude conjointe menée par le cabinet PWV et le Conseil National des Achats, rendue publique le 9 juillet 2020, est représentative de ce discours¹⁴. L'analyse, qui se donne pour objectif d'être « en amont de la réflexion de la puissance publique », porte sur toutes les industries qu'il serait intéressant de relocaliser, au-delà du domaine pharmaceutique. Les critères sont exclusivement économiques : taux d'importation actuel du produit, compétitivité française sur le secteur, valeur ajoutée envisageable, etc. Appliquée à l'industrie pharmaceutique, la sélection aboutit à une hiérarchisation qui ne tient aucun compte des spécificités des produits, des impératifs de santé ou encore de la réalité des pénuries. De même, la méthodologie n'indique pas que des acteurs de la santé aient été consultés. Le cabinet conclut que la relocalisation de la production d'antalgiques, d'immunosuppresseurs ou de certains API ne sont pas prioritaires sans jamais le justifier sur le plan de la santé publique.

Une étude d'Accenture¹⁵ estime que les « antibiotiques font partie des éléments les plus vulnérables parmi les 2000 produits analysés dans l'étude avec un approvisionnement très concentré autour de quelques pays ». Si on peut partager en partie ce constat, on doit noter que le cabinet n'intègre aucun critère de santé, aucune donnée épidémiologique, aucune perspective sur les résistances aux antibiotiques. Il oublie aussi de signaler les causes de la situation actuelle, par exemple les choix des dirigeants de Sanofi d'abandonner tout travail sur les antibiotiques.

Il y a pourtant des critères économiques pertinents à prendre en compte pour évaluer l'impact que peut avoir une relocalisation de la production pensée en vue d'un bénéfice collectif. On doit par exemple mesurer le poids qu'impose l'industrie pharmaceutique aux systèmes de santé par ses prix de plus en plus élevés, en fonction des données épidémiologiques connues. Rapporté au coût réel de la production et à d'autres données recensées dans notre « *Check List de la transparence* » (voir annexe 3), un tel indicateur permettrait de voir quelles économies rapides une telle relocalisation permettrait, afin d'éclairer les débats sur les dépenses de santé et les orienter vers les besoins réels des populations.

14. CNA-PWC, *Relocalisation des achats stratégiques*, juillet 2020

15. Accenture, *Une nouvelle trajectoire pour l'industrie française*, 2020

PRODUCTION PUBLIQUE :

Le modèle Brésilien*

En matière de production pharmaceutique publique, le Brésil est le pays pionnier par excellence. Le développement de cette industrie s'est fait en plusieurs étapes. Il s'agissait de répondre à plusieurs défis : bâtir une autosuffisance pharmaceutique, faire face à l'ouverture au marché global, affronter la pandémie de sida, par la promulgation de la nouvelle loi sur les brevets, et le développement de laboratoires publics, en particuliers sous la présidence de Luiz Inacio Lula Da Silva. Avec ses réussites et ses limites, de nombreuses conclusions peuvent être tirées de « l'expérience » brésilienne.

ANNÉES 70/AUTOSUFFISANCE PHARMACEUTIQUE

Dans les années 1970, le Brésil a défini une liste de vaccins, de diagnostics et de médicaments considérés comme « prioritaires » et a initié le développement de son autosuffisance pharmaceutique en lançant leur production publique. La première initiative articulant production publique et privée avec accès à ces produits de santé a eu lieu en 1971, lorsque le Centre du Médicament (CEME) a été créé¹. Cette institution, considérée comme importante pour garantir la souveraineté nationale, avait pour fonction de réguler la production et la distribution publiques de médicaments fabriqués par ces « laboratoires officiels ». Au cours des deux premières décennies de son existence, le CEME, outre l'achat centralisé d'une liste de médicaments essentiels, a également investi dans la recherche et le développement nationaux de médicaments, dont les antibiotiques et l'insuline. En 1997, le CEME a été dissout en raison de déviations de ses fonctions principales et d'allégations de corruption.

ANNÉES 90/ OUVERTURE AU COMMERCE INTERNATIONAL ET PANDÉMIE DE SIDA

Au début des années 1990, l'ouverture du marché au commerce international, alliée à la crise survenue au CEME, a eu un effet délétère sur le réseau des laboratoires pu-

* Cette partie s'appuie en grande partie sur les travaux menés par les chercheurs Gabriela Costa-Chaves, Jorge Bermudez, Koichi Kameda et Marcela Fogaça Vieira, en dehors de ce rapport.

1. Costa Chaves et al. « Construction de la souveraineté sanitaire : politique et production publique de médicaments au Brésil » [traduction libre du portugais]

blics, principalement en raison de l'absence d'une politique médicale pour guider leurs actions. Mais, au cours de la mise en place du système d'assurance maladie universelle (SUS), lorsque est apparue la nécessité pour le système de santé de fournir à la population des médicaments essentiels, notamment pour le traitement du sida, le rôle clé que pouvaient jouer ces laboratoires publics pour le système de santé est apparu à nouveau. Ainsi en 1997, le Programme de Pharmacie de Base, constitué d'une liste de 40 médicaments produits par le réseau des laboratoires publics, a repris son fonctionnement².

1996, NOUVELLE LOI SUR LES BREVETS

En 1996, deux changements institutionnels importants ont eu lieu au Brésil : l'approbation de la loi qui garantit l'accès aux traitements pour les personnes vivant avec le VIH ; et l'approbation de la loi qui adapte les droits de propriété industrielle à l'Accord sur les ADPIC de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et établit la protection par brevet pour les produits et procédés pharmaceutiques. L'effet immédiat de la deuxième loi pour le Sistema Único de Saúde (SUS) a été une augmentation des dépenses en raison des prix élevés des médicaments sous monopole ou brevetés, en particulier les médicaments antirétroviraux utilisés contre le sida, intégrés aux directives nationales depuis la fin des années 1990³.

MOBILISATION DES LABORATOIRES PUBLICS

C'est dans ce contexte que les laboratoires publics se sont mobilisés pour répondre aux besoins du SUS non seulement avec la production d'antirétroviraux, mais aussi pour faciliter les négociations de prix qui ont eu lieu les années suivantes, en contribuant aux estimations des coûts de production des médicaments brevetés, ainsi qu'aux capacités de production locales de produits qui seraient sous licence obligatoire, augmentant ainsi le pouvoir de négociation du gouvernement brésilien. En ce sens, la production publique a joué un rôle important dans la mise en œuvre des stratégies gouvernementales visant à réduire les prix des médicaments brevetés. Il est à noter que la production locale d'antirétroviraux non brevetés à des prix inférieurs à ceux pratiqués par les sociétés multinationales a, à l'époque, éveillé la prise de conscience des gouvernements et des organisations non gouvernementales sur les prix abusifs pratiqués par ces entreprises⁴.

1998 : POLITIQUE NATIONALE DU MÉDICAMENT

Dans sa Constitution de 1998, le Brésil réaffirme le droit à la santé pour tous et l'égalité en matière de prestation de santé comme un principe fondamental. La Politique Nationale du Médicament (PNM) a été mise en place, résultat d'un long processus de négociation impliquant de nombreux acteurs intéressés, tels que les représentants de la société civile organisée, l'industrie pharmaceutique, les professionnels de santé, les responsables du SUS et les experts du ministère de la Santé et d'autres ministères concernés. Parmi les huit lignes directrices établies dans le PNM figure la promotion de la production publique de médicaments⁵.

2. Ibidem, p. 39

3. Ibid., p. 39

4. Ibid., p. 39

5. Ibid., p. 39

NOUVEAU CYCLE AVEC LUIZ INÁCIO LULA DA SILVA

Depuis le premier mandat de l'ancien président Lula, un nouveau cycle s'est ouvert pour la construction d'une politique industrielle pour le pays, initialement traduite par la Politique industrielle, technologique et du commerce extérieur (PITCE) du gouvernement fédéral en 2004. Par la suite, la Politique de développement productif a été lancée en 2008 et, en 2011, sous le gouvernement Dilma, le *Plano Brasil Maior* a été lancé. Pendant une décennie, avec la publication de trois politiques industrielles, le secteur pharmaceutique a été considéré comme un élément clé⁶.

ANNÉES 2000 : PARTENARIAT POUR LE DÉVELOPPEMENT PRODUCTIF (PDP) ET TRANSFERTS DE TECHNOLOGIES

La réflexion sur la politique industrielle dans l'agenda gouvernemental s'est poursuivie avec l'inclusion du Complexe de santé économique et industrielle comme l'une des composantes de planification du ministère de la Santé, à travers le « PAC-Santé » en 2007. Parmi les instruments adoptés figure le Partenariat pour le développement productif (PDP) pour le transfert de technologie du secteur privé au secteur public des produits adopté par le SUS, la principale incitation étant la garantie d'exclusivité sur le marché public des médicaments⁷.

RÉSEAU DE LABORATOIRES PUBLICS

Une caractéristique importante de l'industrie pharmaceutique brésilienne est l'existence d'un réseau de laboratoires publics - également connus sous le nom de laboratoires officiels (LFO) - qui produisent des médicaments et des produits biologiques pour soutenir le Sistema Único de Saúde (SUS). Les LFO établis ont des tailles différentes et des caractéristiques techniques, administratives et financières distinctes, mais leur mission principale est de produire des médicaments listés sur la liste nationale des médicaments essentiels, pour répondre aux besoins du SUS.

Actuellement au Brésil, le réseau est constitué de 25 Laboratoires Pharmaceutiques Officiels, dont 18 sont actifs. Ce résultat démontre l'importance des investissements dans la structuration et la réactivation du parc industriel officiel brésilien. La plupart des laboratoires appartiennent à l'Association des laboratoires officiels du Brésil (AL-FOB), qui vise à être un outil de gestion collective pour les 18 laboratoires publics nationaux associés et vise également à encourager l'amélioration des productions pharmaceutiques au niveau gouvernemental. Les laboratoires officiels, créés pour la plupart il y a 20 ans dans le cadre de la politique mise en œuvre par l'ex-CEME, ont un besoin urgent de modernisation du parc industriel et technologique et de son processus de gestion, de formation, de mise en place des ressources humaines.

Malgré le succès de ces laboratoires publics officiels à permettre l'accès aux médicaments au Brésil, l'inclusion de la production publique de médicaments comme composante de la politique de santé présente également des faiblesses et des défis.

L'un d'eux est qu'il s'agit d'un secteur qui porte principalement sur le produit final, et sur le secteur privé, national ou international, pour l'acquisition de matière première. Ainsi, l'évolution des règles des marchés publics, associée à l'ouverture du marché, a favorisé l'acquisition d'API internationales basées principalement sur les produits les moins chers. Les choix des années 90 se sont reflétés dans le démantèlement de l'indus-

6. Ibid., p. 39

7. Ibid., p. 39

trie de la chimie fine. En outre, les expériences montrent l'achat d'API de faible qualité par le secteur public, avec des conséquences négatives pour le respect du calendrier de livraison au système de santé et une augmentation des coûts de production.

Ainsi, notamment selon les travaux de recherche, le secteur pharmaceutique au Brésil se caractérise par une forte dépendance du marché public des médicaments et est donc vulnérable aux changements de politique pharmaceutique et aux modalités d'acquisition, ainsi qu'aux changements de gouvernement et de directives respectives concernant le rôle du secteur pour la santé.

Le Sistema Único de Saúde et le renforcement de l'assistance pharmaceutique font face à une série de défis dans le contexte actuel aux niveaux national et international. Au niveau national, le sous-financement du système semble clair. Il y a un processus d'inclusion rapide de nouveaux produits à des prix élevés, dont beaucoup sont en situation de monopole au Brésil et dans le monde. Cela conduit non seulement à une augmentation des dépenses publiques, mais soulève également des questions sur le rôle de la production publique de médicaments dans ce contexte, que ce soit pour faire face à des prix élevés ou pour maintenir l'engagement en faveur de l'accès universel aux médicaments.⁸

Leçons apprises de l'expérience brésilienne et défis

La politique du Brésil en matière pharmaceutique est unique au monde. Sa conception et mise en œuvre ont nécessité une extraordinaire vision holistique et volonté politique de la part des autorités, qui ont à la fois articulé les questions de production industrielle à celles de propriété intellectuelle et de recherche et développement. La loi sur les brevets adaptant l'accord ADPIC a su intégrer au mieux les flexibilités de l'accord de l'OMC sur la propriété intellectuelle, ce qui a permis à ce que de nombreuses demandes de brevets ne remplissant pas pleinement les critères de brevetabilité soient rejetées. Le pays n'a également pas hésité à recourir plusieurs fois aux licences obligatoires pour permettre à sa population d'avoir accès à des médicaments vitaux. Alors que dans le même temps, notamment sous la pression du Fonds Mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, les pays en développement étaient incités à toujours acheter le médicament le moins cher, le gouvernement brésilien a également veillé à ce que les médicaments produits publiquement puissent l'être, même s'ils n'étaient pas toujours les moins chers. Cet aspect est essentiel. Car s'il pourrait paraître logique de recourir systématiquement au médicament le moins cher, cette logique empêche souvent le développement de nouveaux producteurs, parfois plus chers à courts termes lorsqu'ils arrivent sur un marché. Et, nous l'avons vu, le prix ne peut être le seul critère, dans la mesure où les producteurs de *princeps* ont souvent bénéficié de multiples aides.

Comme le souligne dans ses travaux Koichi Kameda, cela a eu un impact négatif concernant la production publique locale de tests de charge virale PCR du VIH et de l'hépatite C au Brésil ; l'institut public Biomanginhos investissant pour développer des tests à travers le pays pour concurrencer les leaders du marché mondial Roche et Abbott, puis, une fois le prix ayant largement diminué avec le test produit localement, un alignement d'Abbott, puis un prix proposé encore plus bas par Abbott, ce qui conduira par la suite le ministère de la santé à opter pour le réactif d'Abbott.

8. Ibid., p. 39

Les chercheurs brésiliens auditionnés dans le cadre de ce rapport ont par ailleurs insisté sur l'importance de connaître les coûts réels de production de *princeps* pour le développement de la production publique brésilienne et pour que les producteurs publics puissent se projeter sur quelques années, et de ne pas constamment voir leur production remise en question par des manques de financements ou par l'arrivée de médicaments ou produits moins chers d'acteurs privés. Ils ont souligné l'importance que les lignes de production publique soient soutenues sur la durée et qu'elles ne soient pas constamment menacées d'interruption pour des questions de coûts.

EXEMPLES DE :

Modèles de production alternatifs.

A. L'exemple de l'insuline

Bien que découverte il y a cent ans et vendue pour un dollar symbolique par ses découvreurs qui refusaient d'en faire une source de profits privés, différentes formes d'insuline étaient encore sous brevets il y a peu, comme l'illustre le rapport de l'organisation I-MAK « Overpriced, overpatented¹ », et sa mise à disposition se fait au sein d'un oligopole de trois géants pharmaceutiques (Novo Nordisk, Sanofi et Eli Lilly) qui imposent des prix très élevés. Aux États-Unis, ces prix et les aléas des compagnies d'assurances dont dépend la couverture maladie de millions de personnes limitent l'accès à l'insuline, ont des répercussions très fortes sur la prise en charge des personnes atteintes de diabète de type 1, et conduisent à des morts, notamment de personnes n'ayant pas accès à une couverture médicale ou ne pouvant pas payer leur traitement. Les études sur les coûts réels de production de l'insuline et les investissements en recherche et développement menées il y a de nombreuses années montrent que rien ne justifie de tels prix, et rien n'explique par ailleurs le différentiel de prix énorme entre un pays comme les États-Unis et son voisin canadien. Ainsi, selon une étude parue en 2018 dans le *BMJ Global Health*² « Les traitements avec des bio-similaires RHI et de l'insuline NPH pourrait coûter moins de 72\$US par an, et les analogues de l'insuline moins de 133\$US par an. », très loin des prix pratiqués aux États-Unis notamment. L'insuline est ainsi un cas typique d'un modèle de production et de commercialisation qui met en cause la sécurité d'approvisionnement de ce produit vital³.

LE PROJET « OPEN INSULIN »

Aux États-Unis, un projet développé par la fondation « Open Insulin » vise à produire de l'insuline à petite échelle. Le projet Open Insulin⁴, porté par la fondation du

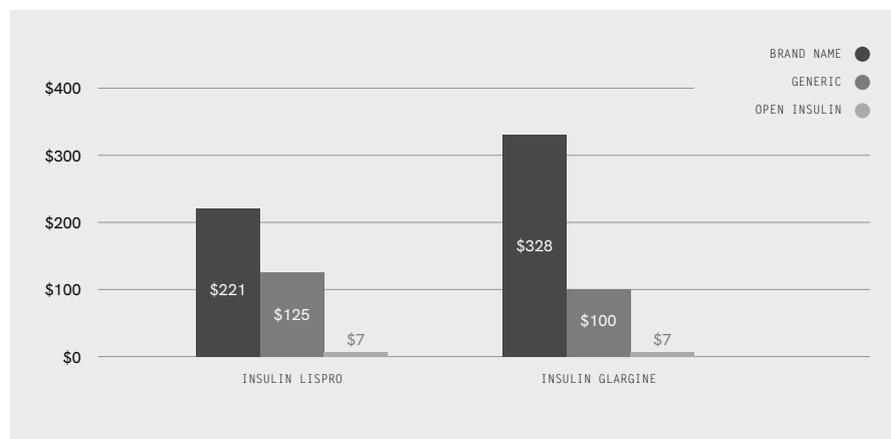
1. I-MAK, "Overpatented, overpriced, How Excessive Pharmaceutical Patenting is Extending Monopolies and Driving up Drug Prices", 2013.

2. Dzintars Gotham, Melissa J Barber et Andrew Hill, "Production costs and potential prices for biosimilars of human insulin and insulin analogues", *BMJ Global Health* 2018;3.

3. D. Beran, Z. Mirzab & Jicui Dongc, 2019/05/01, "Access to insulin: applying the concept of security of supply to medicines", Bulletin of the WHO, issue 97, pages 358-364

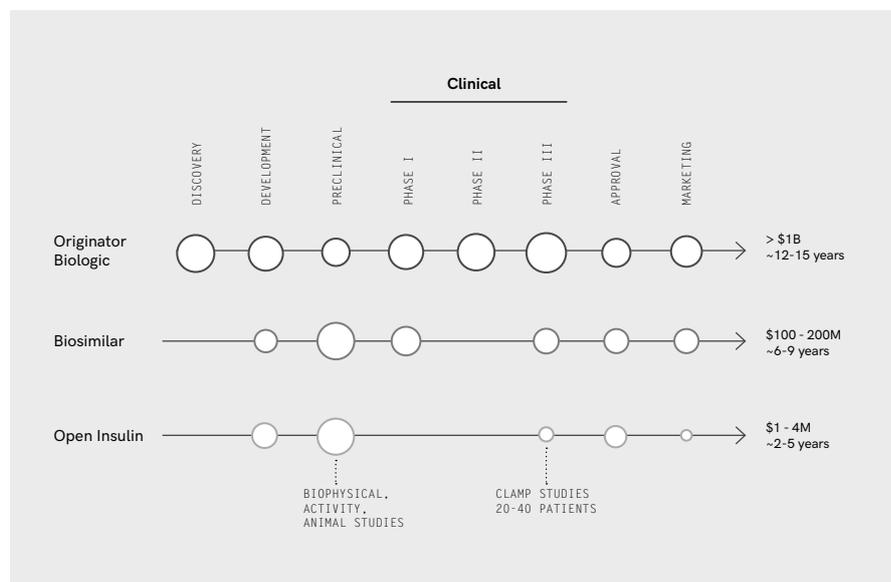
4. <https://openinsulin.org>

même nom, est né à Oakland, en Californie, en 2015 lors d'un événement organisé par les biohackers des Counter Culture Labs. La gouvernance est assurée par des chercheurs, des personnes atteintes de diabète, des jeunes (étudiants, lycéens) dont la présence témoigne aussi du souhait de démocratiser le débat et la réflexion sur les produits de santé à travers l'éducation. L'objectif premier est de permettre la production locale, à petite échelle, celle d'une ville par exemple, d'insuline à effet rapide (lispro) ou lent (glargine), en open source, donc accessible et réutilisable sans autorisation préalable.



L'open source concerne le procédé de fabrication même de l'insuline, mais aussi les technologies utilisées, telles que le bioréacteur ou un système de purification de protéines. De tels appareils achetés sur le marché actuel représentent un investissement de départ incompatibles avec une production à petite échelle. Les chercheurs d'Open Insulin travaillent donc aussi à la fabrication de ces appareils en open source pour en faire baisser le prix. Un des objectifs est par exemple d'élaborer un FPLC (Fast Protein Liquid Chromatography) en open source dont l'investissement ne dépasserait pas les 2000 dollars, alors que le prix actuel est au-dessus de 100 000. Les progrès dans ce domaine sont plus lents et le travail plus difficile que pour la synthèse de l'insuline proprement dite.

De même, Open Insulin a travaillé à l'élaboration de bonnes pratiques pour la production d'insuline afin de faire baisser les prix des procédures auprès de la FDA liées à l'évaluation de la qualité et de la sécurité sanitaire, sans rien concéder à ces deux exigences.



Enfin, la fondation travaille à un modèle économique de réseaux de petits lieux de production, gérés notamment par les personnes atteintes de diabète elles-mêmes, qui pourraient nouer des partenariats avec des pharmacies et des hôpitaux. C'est l'élaboration de ce modèle qui semble l'étape la plus délicate. En effet, bien que voulant sortir le bio-médicament des logiques de marché et de brevet, la fondation s'y retrouve confrontée étant donné leur prégnance. Elle doit donc réfléchir à un modèle en étant astreinte à des logiques de rentabilité et de viabilité financière, même si elle ne cherche pas à faire de profits, par exemple dans le calcul de la quantité d'insuline minimum qu'il faudrait produire, des délais d'acheminement, du réseau de distribution. Les institutions européennes pourraient promouvoir un tel modèle et le soutenir financièrement, notamment dans cette dernière étape.

Si le projet « Open-Insulin » pose des questions liées à l'échelle de production, à l'homologation d'unités de production de plus petite échelle par les agences sanitaires, et présente ainsi des limites, dans un contexte d'ultra-concentration de ce marché autour de trois grands producteurs enregistrés dans la plupart des pays les plus riches, le modèle mérite d'être mentionné dans ce rapport et exploré.

B. Médicaments contre le cancer, production publique hospitalière et exclusivité des données cliniques

Aux Pays-Bas, un médicament contre le cancer était commercialisé pour 16 000 euros depuis dix ans environ et administré à quelques centaines de personnes. Mais en 2018, la firme Novartis a décidé de demander 5 fois ce prix au gouvernement hollandais. Le pays, plutôt que d'accepter la demande de Novartis a décidé de demander à certains de ses hôpitaux de se charger de la fabrication. L'accord sur la propriété intellectuelle permet une levée des droits de propriété intellectuelle pour des fins de recherche ou dans le cadre de recherches cliniques. C'est ce levier qui a été utilisé.

Ainsi, en 2017, le *Erasmus medical center* de Rotterdam a-t-il amorcé une production de ces médicaments⁵. Ce mouvement a été initié par les pharmacies hollandaises, et notamment le *Erasmus medical center*, le *Amsterdam's University medical center*, et la pharmacie *Transvaal* à La Haie.

Pour contrer cette initiative, les firmes pharmaceutiques ont pointé la question de la qualité des traitements et les inquiétudes en matière de qualité et de sécurité. Si ces questions ne doivent en aucun cas être minimisées, notamment pour ce qui est des médicaments biologiques, et notamment de ceux utilisés contre les cancers, il doit être bien compris que l'argument de la qualité est désormais utilisé par les multinationales pharmaceutiques pour dissuader le recours de la part des gouvernements à des médicaments issus de d'autres producteurs.

Cette méfiance est renforcée par une barrière légale qui est celle de l'exclusivité des données cliniques, qui est présente dans le droit européen, pour une durée de 5+2+1 ans. Pendant cette durée, indépendamment de la présence ou pas d'un brevet, une production de générique ne pourra pas confronter des résultats d'études de bioéquivalence aux essais cliniques du producteur de *princeps*, ce qui l'obligera à effectuer de nouveaux essais cliniques coûteux et inéthiques. En effet, il n'est pas éthique de multiplier les essais cliniques, comme c'est le cas sur un médicament efficace déjà approuvé. Se rajoutent des questions d'usage des ressources, publiques notamment, et le fait qu'il n'est pas facile de trouver des volontaires pour les essais.

5. Reuters, "[Dutch join backlash at expensive drugs by making their own](#)"

On l'a vu dans de nombreux exemples récents, la question de la qualité est constamment utilisée pour discréditer la production de génériques et les initiatives alternatives. Si, rappelons-le, cette question ne doit surtout pas être minimisée, il doit être rappelé que la production d'API est concentrée entre les mains de très peu de producteurs, qui peuvent être les mêmes pour les producteurs de génériques et de *princeps*. Par ailleurs, l'exemple récent de la production de vaccins à ARN messagers montre qu'il a été possible pour des producteurs n'ayant pas d'expérience de production dans ce domaine de produire ces vaccins après un transfert de technologie et dans des temps records.

C. Production publique militaire

La production pharmaceutique militaire doit être intégrée à la réflexion pour plusieurs raisons. D'une part, certains produits de santé sont l'application de recherche militaire. C'est le cas des stylos à injection d'insuline qui sont inspirés d'outils d'injection d'adrénaline pour les soldats américains dans les années 70. Comme pour tout produit développé grâce à des fonds publics, la légitimité des brevets, censés récompenser une prise de risque et un investissement, devrait systématiquement être interrogée. D'autre part, ces institutions ont développé une expertise pour anticiper et réagir face aux urgences sanitaires, militaires (attaque biologique, par exemple) ou civiles (accident nucléaire, etc.) qui peut être une source d'inspiration pour l'ensemble de la chaîne du médicament. Coordonner une planification sanitaire avec des procédures d'anticipation, de réaction rapide et d'organisation logistique face à une urgence est une condition indispensable pour répondre aux besoins en santé. Enfin, sans remettre en cause ses objectifs principaux, la production militaire doit être coordonnée avec une relocalisation publique de la production civile. La pharmacie de la Bundeswehr allemande produit déjà des anticancéreux⁶ et peut inspirer un modèle. De son côté, la pharmacie des armées françaises produit de nombreux médicaments qui sont détruits⁷, et ce gaspillage peut éventuellement être réduit en repensant une orientation civile des produits.

6. « [Arzneimittelherstellung in der bundeswehr](#) », *Wehrmedizin und Wehrpharmazie*, 6 juillet 2013.

7. Rozenn Le Saint, « [Plongée dans la fabrique à antidotes de l'armée française](#) », *Mediapart*, 26 août 2019.

Droits de propriété intellectuelle.

Au niveau international, les droits de propriété intellectuelle sont régis par les accords de l'Organisation mondiale du commerce entrés en vigueur en 1995, l'accord ADPIC. Cet accord impose aux États membres de l'OMC un certain nombre d'obligations en matière d'octroi de brevets pharmaceutiques, notamment l'obligation de délivrer des brevets pour une durée minimum de 20 ans. En revanche, l'accord ADPIC offre une latitude certaine aux pays pour transposer dans leurs lois nationales ce que l'on appelle communément des « flexibilités », ou encore des « garde-fous » permettant de faire valoir les exigences de santé publique, telles que la possibilité pour les pays

de définir l'objet brevetable, le champ de la brevetabilité, et d'exclure de la brevetabilité différents éléments. De façon très concrète, certains pays ont décidé de permettre l'octroi de brevet pour une combinaison pharmaceutique, d'autres ne le permettent pas.

L'EXEMPLE DE LA RIFAPENTINE ET DE L'ISONIAZIDE

Le cas d'école sur ce sujet concerne les traitements contre la tuberculose : la rifapentine et l'isoniazide et le laboratoire Sanofi qui a, en 2013 et 2014, déposé des demandes de brevets dans 55 pays, dont les pays membres de la convention européenne sur le brevet, pour une combinaison de ces deux molécules, alors que Sanofi n'en a découverte aucune, et que ces molécules sont sur le marché depuis respectivement 1952 et 1988.

Des lois comme la loi européenne permettent l'octroi de brevets sur une telle combinaison. En revanche, des pays comme le Brésil ne le permettent pas. Ainsi, comme cela a été rapporté par le journal *Le Monde*^{*}, suite notamment à la publication d'un rapport^{**} par Treatment Action Group (TAG), le laboratoire Sanofi a décidé de retirer ses demandes de brevets et ses brevets à travers le monde sur cette combinaison. Certains pays ont octroyé des brevets sur cette combinaison notamment l'Afrique du Sud, qui a défini un champ de la brevetabilité très large dans sa loi nationale. Que l'on puisse accorder des brevets sur une combinaison de deux molécules découvertes il y a très longtemps et alors que l'intérêt de cette formulation a été démontrée au cours d'essais financés par UNITAID, soit de l'argent public, illustre à quel point le système des brevets est dysfonctionnel.

* Catherine Mary, « Tuberculose : le traitement à base de rifapentine enfin accessible à tous ? », *Le Monde*, 19 octobre 2020.

** Londeix P et Frick M., Treatment Action Group (TAG) "Isoniazid/Rifapentine (3HP) Access Roadmap and Patent Landscape"

L'accord ADPIC autorise aussi les pays le souhaitant, et qui ont déjà délivré un brevet, à faire produire l'objet breveté par un tiers : à travers les dispositions de licence obligatoire ou licence d'office. Certains pays permettent également de contester la légitimité d'un brevet octroyé, car parfois, par manque de ressources ou par erreur, les brevets octroyés par les officiers dans les bureaux des brevets ne correspondent pas aux critères de brevetabilité. A l'échelle européenne, l'exercice de ce recours est compliqué par des critères très stricts, notamment sur des délais trop courts. Un assouplissement de ces critères permettrait à la société civile d'intervenir plus souvent.

L'accord ADPIC permet également d'autres types de « flexibilités » comme les importations parallèles, particulièrement communes et courantes sur le marché commun européen. Les importations parallèles sont régies par le régime d'épuisement des droits sur un marché. Autrement dit, une fois un médicament de marque commercialisé dans un pays donné pour un prix donné, celui-ci peut être légalement importé ou exporté dans un autre pays au même prix, alors que dans ce pays de destination, le même médicament pourra être commercialisé pour un prix supérieur.

Si toutes ces flexibilités et standards sont détaillés sommairement ici, une autre « flexibilité » nous paraît essentielle : le délai octroyé aux pays les moins avancés (PMA) par l'OMC pour délivrer des brevets sur des produits pharmaceutiques. Ces pays peuvent utiliser « une période tran-

sitoire¹ » octroyée donc par l'OMC. Si tous les pays n'en font pas plein usage, elle est fondamentale dans sa philosophie et dans ce qu'elle nous enseigne : elle se base sur l'idée et la reconnaissance du fait que c'est la période avant l'octroi des brevets, qui a permis aux pays industrialisés, notamment les pays d'Europe comme l'Allemagne et la France, de développer leur parc industriel pharmaceutique. En d'autres termes, l'OMC reconnaît que le développement d'un parc industriel conséquent est incompatible avec l'octroi systématique de brevets, et toute réflexion sur une réindustrialisation devrait en tenir compte, même dans les pays riches. L'OMC reconnaît également que si les pays d'Europe ont pu développer leur parc industriel pharmaceutique dans les années 70 c'est en partie grâce à l'absence de brevets. En Suisse, les brevets sur les produits pharmaceutiques ont été introduits en 1977 et en Allemagne en 1967.

Il en va de même pour les pays qui disposent d'une production pharmaceutique forte dans les pays en développement, comme l'Inde, la Chine, le Bangladesh et le Brésil, qui ont tous optimisé une période sans brevets, ou pré-accord ADPIC pour développer leur parc industriel.

L'Inde a remplacé son « British Act de 1911 » par sa loi sur les brevets (« Patent act ») de 1970, qui a eu pour effet d'abolir l'ensemble des brevets sur les médicaments. A partir de cette date, et jusqu'en 2005, année où le pays a dû appliquer les règles de l'accord ADPIC après une période de transition, l'Inde a pu développer une industrie du médicament et de matière première.

Si le développement de la production publique de médicaments a été si efficace au Brésil notamment, c'est parce que le pays a su utiliser au mieux les flexibilités existantes dans le droit international sur la propriété intellectuelle, le droit de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) et de l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC). En effet, le Brésil a su définir dans sa loi nationale sur les brevets des conditions, des critères et des exceptions à la brevetabilité strictes, ce qui a permis à un bureau des brevets efficaces de rejeter des demandes de brevets ne répondant pas à ces critères. Cela a ainsi pu permettre une accélération de la production sous forme génériques de médicaments vendus comme des innovations et sous forme *princeps* dans des pays d'Europe. Cela a également pu peser et rééquilibrer en partie le pouvoir de négociations pour les autorités sanitaires, dans le processus de négociation du prix de ces produits avec les laboratoires.

Des gouvernements brésiliens ont par ailleurs utilisé d'autres dispositions du droit de l'OMC pour lever les brevets et permettre une production locale, notamment dans le cas de médicaments antirétroviraux utilisés contre le VIH/sida, comme l'efavirenz.

En Égypte, le producteur Pharco a su jongler entre ses usines en Égypte et en Arabie Saoudite pour la production de principes actifs de sofosbuvir et daclatasvir en fonction des brevets délivrés dans chacun de ces pays. Cette production est doublée d'un travail exemplaire et rigoureux de la part des officiers du bureau égyptien des brevets, qui par leur travail méticuleux ont empêché ces dernières années l'octroi de brevets

1. « Reconnaissant aussi les besoins spéciaux des pays les moins avancés Membres en ce qui concerne la mise en œuvre des lois et réglementations au plan intérieur avec un maximum de flexibilité pour que ces pays puissent se doter d'une base technologique solide et viable, » Préambule de l'accord ADPIC - « 66. 1. Etant donné les besoins et impératifs spéciaux des pays les moins avancés Membres, leurs contraintes économiques, financières et administratives et le fait qu'ils ont besoin de flexibilité pour se doter d'une base technologique viable, ces Membres ne seront pas tenus d'appliquer les dispositions du présent accord, à l'exclusion de celles des articles 3, 4 et 5, pendant une période de 10 ans à compter de la date d'application telle qu'elle est définie au paragraphe 1 de l'article 65. Sur demande dûment motivée d'un pays moins avancé Membre, le Conseil des ADPIC accordera des prorogations de ce délai. » PARTIE VI - DISPOSITIONS TRANSITOIRES - Article 66 - Pays les moins avancés Membres (Article 3 - Traitement national, Article 4 - Traitement de la nation la plus favorisée, Article 5 - Accords multilatéraux sur l'acquisition ou le maintien de la protection)

sur des médicaments ne représentant qu'une innovation limitée au niveau moléculaire, comme par exemple sur le sofosbuvir.

Tous les pays n'ont pas intégré de la même façon ces flexibilités dans leur loi nationale, et la convention européenne sur les brevets limite leurs usages à travers différentes clauses. Ces clauses diffèrent par ailleurs d'un pays à l'autre de l'Union européenne. S'il existe une convention sur le brevet européen, et un bureau européen des brevets (OEB), les lois sur les brevets et le recours aux flexibilités de l'accord ADPIC comme les licences obligatoires reposent sur le droit national, le droit des brevets étant un droit territorial.

Par ailleurs, la clause sur l'exclusivité des données cliniques, également présente dans le droit européen, limite également le recours aux génériques et la production de médicaments sous brevets, même en cas de licence obligatoire.

Il est donc impossible d'appréhender la question de la production publique pharmaceutique en Europe ou dans les États membres, sans y associer une réflexion de fond sur les questions de propriété intellectuelle. La loi européenne et les lois sur les brevets dans les États membres doivent être réformées pour définir un champ de la brevetabilité plus circonscrit permettant l'octroi de brevet aux seules réelles innovations thérapeutiques. Il faut aussi favoriser un recours plus simple aux oppositions par des tiers et aux licences obligatoires ou d'office.

Ainsi les questions relatives aux droits de propriété intellectuelle sont-elles des éléments essentiels pour rendre la production, et une relocalisation de la production pharmaceutique en Europe opérationnelle. D'autres clauses présentes dans le droit européen, telles que l'exclusivité des données cliniques et l'exclusivité de marché doivent être levées lorsque nécessaire pour accélérer le recours à des génériques.

TRANSPARENCE, PRODUCTION PUBLIQUE, RÉFORME DU DROIT DES BREVETS, LES RECOMMANDATIONS DU COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL D'ÉTHIQUE (CCNE) FRANÇAIS POUR GARANTIR L'ACCÈS AUX INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

Dans son avis 135 du 30 novembre 2020, le CCNE a proposé des recommandations visant à rendre possible la conciliation de deux objectifs, l'optimisation de l'accès aux meilleurs soins pour chacun et l'optimisation de la recherche d'un moindre prix dans le cadre des négociations. Cet objectif se décline selon le triptyque suivant (1) exiger la transparence ; (2) renforcer et/ou élargir les compétences de la puissance publique ; (3) développer une politique de coopération à l'échelle européenne, voire internationale.

- 1/ L'exigence de transparence est éthique et démocratique avant d'être stratégique sur le plan économique. Cette volonté passe par la mise en place d'un « Ségur du médicament » réunissant toutes les parties prenantes du secteur, y compris des représentants de la société, pour évoquer les modalités de développement d'une politique de transparence fondée sur la définition de règles d'explicité des coûts. Le plafonnement des dépenses autorisées au titre du lobbying pour les entreprises pharmaceutiques, ainsi que l'encadrement des pratiques des visiteurs médicaux doivent constituer des mesures permettant de limiter les effets d'influence sur les autorisations de mise sur le marché sur le territoire européen, ainsi que sur les pratiques des prescripteurs, encouragés à développer la dimension éthique et pluridisciplinaire dans les processus décisionnels d'allocation des médicaments innovants.
- 2/ Le second volet des recommandations devrait permettre de renforcer les instances publiques préparant les négociations en faisant appel à des chercheurs publics et des personnalités issues du monde universitaire pour la réalisation d'analyses médico-économiques, en développant l'évaluation en vie réelle de l'efficacité des médicaments innovants et coûteux. Il s'agira aussi de consolider les bureaux des brevets afin qu'ils disposent des moyens et des informations nécessaires (dispositions légales et réglementaires) pour évaluer l'effectivité des innovations proposées par les industriels. Enfin, une recommandation concerne la critique du modèle économique actuel, en proposant de créer un « pôle public du médicament » (autonome) pour mettre en place des entités publiques (ou mixtes) de production des médicaments innovants à but non lucratif et rentables, fondées sur la coordination des équipes de recherche.
- 3/ Le troisième volet, à l'échelle européenne et internationale, incite à promouvoir une politique de coopération pour réfléchir aux enjeux relatifs à la qualification juridique de certains médicaments innovants comme « biens publics mondiaux », pour réfléchir aussi à la possibilité de créer une agence européenne spécialisée dans l'analyse économique des produits de santé, ou d'élargir les compétences de l'EMA et, plus généralement, pour renforcer la souveraineté sanitaire à l'échelle nationale et européenne.

Liste des médicaments essentiels de l'OMS.

A

Abacavir
Abacavir + lamivudine
Abiraterone
Acetazolamide
Acetic acid
Acetylcysteine
Acetylsalicylic acid
Aciclovir
Activated charcoal
Adalimumab
Afinitinib
Albendazole
Alcohol based hand rub
All-trans retinoic acid
Allopurinol
Alteplase
Amidotrizoate
Amikacin
Amiloride
Amiodarone
Amitriptyline
Amlodipine
Amodiaquine
Amodiaquine + sulfadoxine + pyrimethamine
Amoxicillin
Amoxicillin + clavulanic acid
Amphotericin b
Ampicillin
Anastrozole
Anti-d immunoglobulin
Anti-rabies immunoglobulin
Anti-tetanus immunoglobulin
Antivenom immunoglobulin
Apixaban
Aprepitant
Arsenic trioxide
Artemether
Artemether + lumefantrine
Artesunate
Artesunate + amodiaquine
Artesunate + mefloquine
Artesunate + pyronaridine tetraphosphate
Ascorbic acid
Asparaginase
Atazanavir
Atazanavir + ritonavir
Atenolol
Atorvastatin
Atracurium
Atropine
Azathioprine
Azithromycin

B

Barium sulfate
Bcg vaccine
Beclometasone
Bedaquiline
Bendamustine
Benzathine benzylpenicillin
Benznidazole
Benzoyl peroxide
Benzyl benzoate
Benzylpenicillin
Betamethasone
Bevacizumab
Bicalutamide
Biperiden
Bisoprolol
Bleomycin
Bortezomib
Budesonide
Budesonide + formoterol
Bupivacaine

C

Caffeine citrate
Calamine
Calcium
Calcium folinate
Calcium gluconate
Capecitabine
Carbamazepine
Carbetocin
Carbimazole
Carboplatin
Carvedilol
Cefalexin
Cefazolin
Cefixime
Cefotaxime
Ceftazidime
Ceftazidime + avibactam
Ceftriaxone
Cefuroxime
Certolizumab pegol
Chlorambucil
Chloramphenicol
Chlorhexidine
Chlorine base compound
Chloroquine
Chloroxylenol
Chlorpromazine
Cholera vaccine
Ciclosporin

Ciprofloxacin
Cisplatin
Clarithromycin
Clindamycin
Clofazimine
Clomifene
Clomipramine
Clopidogrel
Clotrimazole
Cloxacillin
Clozapine
Coagulation factor ix complex
Coagulation factor viii
Coal tar
Codeine
Colecalciferol
Colistin
Compound sodium lactate solution
Condoms
Copper-containing intrauterine device
Cyclizine
Cyclophosphamide
Cycloserine
Cytarabine

D

Dabigatran
Dacarbazine
Daclatasvir
Dactinomycin
Dalteparin
Dapsone
Darbepoetin alfa
Darunavir
Dasabuvir
Dasatinib
Daunorubicin
Deferoxamine
Delamanid
Dengue vaccine
Desmopressin
Dexamethasone
Dextran 70
Diaphragms
Diazepam
Diazoxide
Diethylcarbamazine
Digoxin
Dihydroartemisinin + piperaquine phosphate
Diloxanide
Dimercaprol
Diphtheria antitoxin

Diphtheria vaccine
Docetaxel
Docusate sodium
Dolutegravir
Dolutegravir + lamivudine + tenofovir
Dopamine
Doxorubicin
Doxycycline

E

Edoxaban
Efavirenz
Efavirenz + emtricitabine + tenofovir
Efavirenz + lamivudine + tenofovir
Eflornithine
Emtricitabine + tenofovir
Enalapril
Enoxaparin
Entecavir
Ephedrine
Epinephrine
Epoetin alfa
Epoetin beta
Epoetin theta
Ergocalciferol
Ergometrine
Erlotinib
Erythromycin
Erythropoiesis-stimulating agents
Estradiol cypionate + medroxyprogesterone acetate
Etanercept
Ethambutol
Ethambutol + isoniazid + pyrazinamide + rifampicin
Ethambutol + isoniazid + rifampicin
Ethanol
Ethinylestradiol + levonorgestrel
Ethinylestradiol + norethisterone
Ethionamide
Ethosuximide
Etonogestrel-releasing implant
Etoposide

F

Fentanyl
Ferrous salt
Ferrous salt + folic acid
Fexinidazole
Filgrastim
Fluconazole
Flucytosine
Fludarabine
Fludrocortisone
Fluorescein
Fluorouracil
Fluoxetine
Fluphenazine
Fluvastatin
Folic acid
Fomepizole
Fosfomycin
Fresh-frozen plasma
Furosemide

G

Gefitinib
Gemcitabine
Gentamicin
Glecaprevir + pibrentasvir
Gliclazide
Glucagon
Glucose
Glucose + sodium chloride
Glutaral
Glyceryl trinitrate
Golimumab
Griseofulvin

H

Haemophilus influenzae type b vaccine
Haloperidol
Halothane
Heparin sodium
Hepatitis a vaccine
Hepatitis b vaccine
Hpv vaccine
Hydralazine
Hydrochlorothiazide
Hydrocortisone
Hydromorphone
Hydroxocobalamin
Hydroxycarbamide
Hydroxychloroquine
Hyoscine butylbromide
Hyoscine hydrobromide

I

Ibuprofen
Ifosfamide
Imatinib
Indometacin
Infliximab
Influenza vaccine (seasonal)
Insulin
Intermediate-acting insulin
Intraperitoneal dialysis solution
Iodine
Iohexol
Ipratropium bromide
Irinotecan
Isoflurane
Isoniazid
Isoniazid + pyrazinamide + rifampicin
Isoniazid + pyridoxine + sulfamethoxazole + trimethoprim
Isoniazid + rifampicin
Isosorbide dinitrate
Itraconazole
Ivermectin

J

Japanese encephalitis vaccine

K

Ketamine

L

Lactulose
Lamivudine
Lamivudine + nevirapine + zidovudine
Lamivudine + zidovudine
Lamotrigine
Latanoprost
Ledipasvir + sofosbuvir
Lenalidomide
Leuprorelin
Levamisole
Levodopa + carbidopa
Levofloxacin
Levonorgestrel
Levonorgestrel-releasing implant
Levothyroxine
Lidocaine
Lidocaine + epinephrine
Linezolid
Lisinopril + amlodipine
Lisinopril + hydrochlorothiazide
Lithium carbonate
Loperamide
Lopinavir + ritonavir
Loratadine
Lorazepam

Losartan
Lovastatin
Lugol's solution

M

Magnesium sulfate
Mannitol
Measles vaccine
Mebendazole
Medroxyprogesterone acetate
Mefloquine
Meglumine antimoniate
Meglumine iotroxate
Melarsoprol
Melphalan
Meningococcal meningitis vaccine
Mercaptopurine
Meropenem
Meropenem + vaborbactam
Mesalazine
Mesna
Metformin
Methadone
Methimazole
Methotrexate
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta
Methyldopa
Methylprednisolone
Methylthionium chloride
Metoclopramide
Metoprolol
Metronidazole
Miconazole
Midazolam
Mifepristone - misoprostol
Miltefosine
Misoprostol
Morphine
Moxifloxacin
Multiple micronutrient powder
Mumps vaccine
Mupirocin

N

Nadroparin
Naloxone
Natamycin
Neostigmine
Nevirapine
Niclosamide
Nicotinamide
Nicotine replacement therapy
Nifedipine
Nifurtimox
Nilotinib
Nitrofurantoin
Nitrous oxide
Nivolumab
Norethisterone
Norethisterone enantate
Normal immunoglobulin
Nystatin

O

Nystatin
Ofloxacin
Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir
Omeprazole
Ondansetron
Oral rehydration salts
Oral rehydration salts - zinc sulfate
Osetamivir
Oxaliplatin
Oxamniquine
Oxycodone
Oxygen
Oxytocin

P

P-aminosalicylic acid
Paclitaxel
Pancreatic enzymes
Paracetamol
Paromomycin
Pegaspargase
Pegylated interferon alfa (2a)
Pegylated interferon alfa (2b)
Pembrolizumab
Penicillamine
Pentamidine
Permethrin
Pertussis vaccine
Phenobarbital
Phenoxymethylpenicillin
Phenytoin
Phytomenadione
Pilocarpine
Piperacillin + tazobactam
Platelets
Plazomicin
Pneumococcal vaccine
Podophyllotoxin
Podophyllum resin
Poliomyelitis vaccine
Polygeline
Polymyxin b
Potassium chloride
Potassium ferric hexacyanoferrate
Potassium iodide
Potassium permanganate
Povidone iodine
Pravastatin
Praziquantel
Prednisolone
Primaquine
Procaine benzylpenicillin
Procarbazine
Progesterone vaginal ring
Proguanil
Propofol
Propranolol
Propylthiouracil
Prostaglandin e1
Prostaglandin e2
Protamine sulfate
Pyrantel
Pyrazinamide
Pyridostigmine
Pyridoxine
Pyrimethamine

Q

Quinine

R

Rabies vaccine
Raltegravir
Ranitidine
Realgar-indigo naturalis formulation
Red blood cells
Retinol
Ribavirin
Riboflavin
Rifabutin
Rifampicin
Rifapentine
Risperidone
Ritonavir
Rituximab
Rivaroxaban
Rotavirus vaccine
Rubella vaccine

S

Salbutamol

Salicylic acid
Selenium sulfide
Senna
Silver sulfadiazine
Simvastatin
Sodium calcium edetate
Sodium chloride
Sodium fluoride
Sodium hydrogen carbonate
Sodium nitrite
Sodium nitroprusside
Sodium stibogluconate
Sodium thiosulfate
Sofosbuvir
Sofosbuvir + velpatasvir
Spectinomycin
Spironolactone
Streptokinase
Streptomycin
Succimer
Sulfadiazine
Sulfadoxine + pyrimethamine
Sulfamethoxazole + trimethoprim
Sulfasalazine
Suramin sodium
Surfactant
Suxamethonium

T

Tamoxifen
Telmisartan + amlodipine
Telmisartan + hydrochlorothiazide
Tenofovir disoproxil fumarate
Terbinafine
Testosterone
Tetanus vaccine
Tetracaine
Tetracycline
Thalidomide
Thiamine
Tick-borne encephalitis vaccine
Timolol
Tioguanine
Tiotropium bromide
Tranexamic acid
Trastuzumab
Triclabendazole
Tropicamide
Tuberculin, purified protein derivative
Typhoid vaccine

U

Ulipristal
Urea

V

Valaciclovir
Valganciclovir
Valproic acid
Vancomycin
Varicella vaccine
Vecuronium
Verapamil
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine
Voriconazole

W

Warfarin
Water for injection
Whole blood

X

Xylometazoline

Y

Yellow fever vaccine

Z

Zidovudine
Zinc sulfate
Zoledronic acid

ANNEXE 02

Médicaments et diagnostics à intérêts thérapeutiques majeurs tels que définis en France par les autorités sanitaires.

A. Voies digestives et métabolismes

A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité
A02b	Médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-oesophagien (RGO)
A03	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux
A03b	Belladone et dérivés
A04	Antiémétiques et antinauséux
A04a	Antiémétiques et antinauséux
A05	Thérapeutique hépatique et biliaire
A05a	Thérapeutique hépatique et biliaire
A05b	Thérapeutique hépatique, lipotropiques
A06	Médicaments pour la constipation
A06a	Médicaments pour la constipation
A07	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectueux intestinaux
A07a	Anti-infectueux intestinaux
A07e	Anti-inflammatoires intestinaux
A10	Médicaments du diabète
A10a	Insulines et analogues
A10b	Médicaments hypoglycémiant, insulines exclues

A11c	Vitamines A et D, associations des deux incluses
A11d	Vitamines b1 non associées et en association avec vitamines b6 et b12
A11h	Autres préparations vitaminiques non associées
A11j	Autres médicaments vitaminiques, associations
A12	Suppléments minéraux
A12a	Calcium
A12b	Potassium
A12c	Autres suppléments minéraux
A16	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A16a	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme

B. Sang et organes hématopoiétiques

B01	Antithrombotiques
B01a	Antithrombotiques
B02	Antihémorragiques
B02a	Antifibrinolytiques
B02b	Vitamine K et autres hémostatiques
B03	Préparations antianémiques
B03a	Préparations martiales
B03b	Vitamine B12 et acide folique
B03x	Autres préparations antianémiques
B05	Substituts du sang et solution de perfusion
B05a	Sang et dérivés
B05b	Solutions intraveineuses
B05d	Solutions pour dialyse péritonéale
B05x	Additifs pour solutions intraveineuses
B05z	Solution pour hémodyalise et hémofiltration
B06	Autres médicaments utilisés en hématologie
B06a	Autres médicaments utilisés en hématologie

C. Système cardiovasculaire

C01	Médicaments en cardiologie
C01a	Glucosides cardiotoniques
C01b	Antiarythmiques, classes I et III
C01c	Stimulants cardiaques, glucosides cardiotoniques exclus
C01d	Vasodilatateurs en cardiologie
C01e	Autres médicaments en cardiologie
C02	Antihypertenseurs
C02a	Adrénolytiques à action centrale
C02b	Adrénolytiques ganglioplégiques
C02c	Adrénolytiques à action périphérique

C02d	Médicaments agissant sur le muscle lisse artériolaire
C02k	Autres antihypertenseurs
C02l	Antihypertenseurs et diurétiques en association
C02n	Associations d'antihypertenseurs du groupe c02
C03	Diurétiques
C03a	Diurétiques « low-ceiling », thiazidiques
C03b	Diurétiques « low-ceiling », thiazidiques exclus
C03c	Diurétiques de l'anse
C03d	Diurétiques épargneurs potassiques
C03e	Diurétiques et épargneurs potassiques en association
C03x	Autres diurétiques
C07	Bétabloquants
C07a	Bétabloquants
C07b	Bétabloquants et thiazidiques
C07c	Bétabloquants et autres diurétiques
C07d	Bétabloquants, thiazidiques et autres diurétiques
C07e	Bétabloquants et vasodilatateurs
C07f	Bétabloquants et autres antihypertenseurs
C08	Inhibiteurs calciques cardiologie
C08c	Inhibiteurs calciques sélectifs à effets vasculaires
C08d	Inhibiteurs calciques sélectifs à effets cardiaques directs
C08e	Inhibiteurs calciques non sélectifs
C08g	Inhibiteurs calciques et diurétiques
C09	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C09a	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) non associés
C09b	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) en association
C09c	Antagonistes de l'angiotensine II, non associés
C09d	Antagonistes de l'angiotensine II en association
C09x	Autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine
C010	Agents modifiant les lipides
C010a	Agents modifiant les lipides non associés

D. Médicaments dermatologiques

D01	Antifongiques à usage dermatologique
D01a	Antifongiques à usage topique
D01b	Antifongiques à usage systémique
D03	Préparations pour le traitement des plaies et ulcères
D03b	Enzymes
D05	Médicaments contre le psoriasis
D05a	Médicaments contre le psoriasis à usage topique
D05b	Médicaments contre le psoriasis à usage systémique
D06	Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique

D07	Corticoïdes, préparations dermatologiques
D07a	Corticoïdes non associés
D08	Antiseptiques et désinfectants
D08a	Antiseptiques et désinfectants
D11	Autres préparations dermatologiques
D11a	Autres préparations dermatologiques

G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles

G01	Anti-infectieux et antiseptiques à usage gynécologique
G02	Autres médicaments gynécologiques
G02a	Utérotoniques
G02b	Contraceptifs à usage topique
G02c	Autres médicaments gynécologiques
G03	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale
G03a	Contraceptifs hormonaux à usage systémique
G03b	Androgènes
G03c	Oestrogènes
G03d	Progestatifs
G03g	Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation
G03h	Antiandrogènes
G03x	Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale

H. Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues

H01	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01a	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
H01b	Hormones de la post-hypophyse
H01c	Hormones hypothalamiques
H02	Corticoïdes à usage systémique
H02a	Corticoïdes à usage systémique non associés
H02c	Antihormones surrénaliennes
H03	Médicaments de la thyroïde
H03a	Préparations thyroïdiennes
H03b	Antithyroïdiens
H03c	Médicaments iodés
H04	Hormones pancréatiques
H04a	Hormones glycoéolytiques
H05	Médicaments de l'équilibre calcique
H05a	Hormones parathyroïdiennes et analogues
H05b	Agents antiparathyroïdiens

J. Anti-infectieux généraux à usage systémique

J01	Antibactériens à usage systémique analgésiques
J01a	Tétracyclines
J01b	Phénicoles
J01c	Bétalactamines : pénicillines
J01d	Autres bêta lactamines
J01e	Sulfamides et triméthoprime
J01f	Macrolides, lincosamides et streptogramines
J01g	Aminosides antibactériens
J01m	Quinolones antibactériennes
J01r	Associations d'antibactériens
J01x	Autres antibactériens
J02	Antimycosiques à usage systémique
J02a	Antimycosiques à usage systémique
J04	Antimycobactériens
J04a	Antituberculeux
J04b	Antilépreux
J05	Antiviraux à usage systémique
J05a	Antiviraux à action directe
J06	Immunoserums et immunoglobulines
J06a	Immunoserums
J06b	Immunoglobulines
J07	Vaccins
J07a	Vaccins bactériens
J07b	Vaccins viraux
J07c	Vaccins bactériens et viraux associés

L. Antinéoplasiques et immunodulateurs

L01	Antinéoplasiques
L01a	Agents alkylants
L01b	Antimétabolites
L01c	Alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle
L01d	Antibiotiques cytotoxiques et apparentes
L01x	Autres antinéoplasiques
L02	Thérapeutique endocrine
L02a	Hormones et apparentes
L02b	Antihormones et apparentes
L03	Immunostimulants
L03a	Immunostimulants
L04	Immunosuppresseurs
L04a	Immunosuppresseurs

M. Muscle et squelette

M03	Myorelaxants
M03a	Myorelaxants à action périphérique
M03b	Myorelaxants à action centrale
M03c	Myorelaxants à action directe
M04	Antigoutteux
M04a	Antigoutteux
M05	Médicaments pour le traitement des désordres osseux
M05b	Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation

N. Système nerveux

N01	Anesthésiques
N01a	Anesthésiques généraux
N01b	Anesthésiques locaux
N02	Analgésiques
N02a	Opioides
N02b	Autres analgésiques et antipyrétiques
N03	Anti-épileptiques
N03a	Anti-épileptiques
N04	Antiparkinsoniens
N04a	Anticholinergiques
N04b	Dopaminergiques
N05	Psycholeptiques
N05a	Antipsychotiques
N05b	Anxiolytiques
N06	Psychoanaleptiques
N06a	Antidépresseurs
N06b	Psychostimulants, agents utilisés dans le TDAH et nootropes
N06d	Médicaments de la démence
N07	Autres médicaments du système nerveux
N07a	Parasympathomimétiques
N07b	Médicaments utilisés dans les phénomènes de dépendance
N07x	Autres médicaments du système nerveux

P. Antiparasitaires, insecticides et répulsifs

P01	Antiprotozoaires
P01a	Médicaments contre l'amibiase et autres protozooses
P01b	Antipaludiques
P01c	Antileishmaniens et trypanocides
P02	Anthelminthiques
P02b	Antitrimatodes

P02c	Antinématodes
P02d	Anticestodes
P03	Antiparasitaires externes, incluant scabicides, insecticides et répulsifs
P03a	Antiparasitaires externes, scabicides inclus

R. Système respiratoire

R03	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes
R03a	Adrénériques pour inhalation
R03b	Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes par inhalation
R03c	Adrénériques à usage systémique
R03d	Autres médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes à usage systémique
R06	Antihistaminiques à usage systémique
R06a	Antihistaminiques à usage systémique
R07	Autres médicaments de l'appareil respiratoire
R07a	Autres médicaments de l'appareil respiratoire

S. Organes sensoriels

S01	Médicaments ophtalmiques
S01a	Anti-infectieux
S01b	Anti-inflammatoires
S01e	Antiglaucomateux et myotiques
S01f	Mydriatiques et cycloplégiques
S01h	Anesthésiques locaux
S01j	Médicaments de diagnostic
S01l	Médicaments contre les troubles oculo-vasculaires
S01x	Autres médicaments ophtalmologiques
S02	Médicaments otologiques
S02a	Anti-infectieux
S02b	Corticoïdes

V. Divers

V01	Allergènes
V01a	Allergènes
V03	Tous autres médicaments
V03a	Tous autres médicaments
V04	Médicaments pour le diagnostic
V04c	Autres médicaments pour diagnostic
V08	Produits de contraste
V08a	Produits de contraste iodés
V08b	Produits de contraste non iodés
V08c	Produits de contraste pour imagerie par résonance magnétique
V08d	Produits pour échographie

V09	Produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
V09a	Système nerveux central
V09b	Squelette
V09c	Fonction rénale
V09d	Fonction hépatique et système réticulo endothélial
V09e	Appareil respiratoire
V09f	Thyroïde
V09g	Appareil cardiovasculaire
V09h	Détection d'une inflammation et d'une infection
V09i	Détection d'une tumeur
V09x	Autres produits radiopharmaceutiques à usage diagnostique
V10	Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
V10a	Produits anti-inflammatoires
V10b	Palliation de la douleur (agents à tropisme osseux)
V10x	Autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique

Check-list de la transparence sur les médicaments et produits de santé.

La « check-list nationale de la transparence sur les médicaments et produits de santé » a été développée par l'Observatoire de la transparence dans les politiques du médicament en août 2019.

L'idée qui sous-tend ce document est que la transparence est cruciale, possible et doit être mise en œuvre immédiatement. Bien que des outils importants, y compris des bases de données, existent déjà au niveau international, nous pensons que les gouvernements ont le pouvoir et la responsabilité de s'assurer que des outils exhaustifs, accessibles et mis à jour en temps réel sont mis à disposition sans plus attendre.

Les bases de données mentionnées ci-dessous doivent être en accès libre et leur contenu doit être systématiquement vérifié par des agents publics avant leur publication, en particulier si l'information provient d'entités privées.

La mise en œuvre de la check-list de la transparence peut contribuer à façonner les politiques de santé publique, de recherche et développement et de propriété intellectuelle, avoir un impact sur les négociations de prix des médicaments, et en définitive bénéficier à l'accès à la santé des populations et protéger et renforcer les systèmes de santé publique basés sur la solidarité.

Il est temps de passer d'un engagement général en faveur de la transparence sur lequel les États membres se sont mis d'accord lors de la 72^{ème} assemblée mondiale de la santé en mai 2019, à des actions concrètes qui peuvent être mises en œuvre sans plus attendre par différents acteurs au niveau national.

Cette check-list contient des étapes détaillées pour promouvoir la transparence sur 8 sujets de la chaîne de production et d'approvisionnement des produits de santé.

Nous encourageons d'autres organisations de la société civile à l'appliquer et à l'adapter à leur contexte national et à lancer des observatoires pour suivre sa mise en œuvre concrète.

Bases de données de la transparence

Une base de données, publique et en accès libre sur internet rassemble toutes les informations disponibles sur chaque médicament ou chaque produit de santé

Pour chaque produit, la base de données comporte :

- L'information sur l'enregistrement
- L'information sur les prix
- L'information sur les brevets
- L'information sur les essais cliniques
- L'information sur les dépenses en R&D
- Les informations sur les ruptures de stock de médicaments et les risques de ruptures
- Les positions du gouvernement dans les institutions et négociations internationales
- Les conflits d'intérêt

01 Information sur l'enregistrement des produits de santé

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations concernant les médicaments enregistrés/mis sur le marché dans le pays

Il est possible d'accéder :

- à l'ensemble des documents présentés par la firme
- à la décision complète de l'agence de régulation octroyant ou rejetant l'enregistrement/l'autorisation de mise sur le marché, y compris les analyses et/ou les réunions/audiences qui ont dicté la décision finale, ainsi que toute condition ou toute exigence qui y est rattachée

Cette base de données comprend des informations sur :

- les produits de santé enregistrés/mis sur le marché, y compris les caractéristiques de chaque formulation
- le nom de la firme qui détient l'enregistrement/l'autorisation de mise sur le marché
- la validité de l'autorisation de mise sur le marché
- le nom de marque et le nom des principes actifs
- le lieu où le produit final a été fabriqué
- l'origine des principes actifs pharmaceutiques (PAP)/matières premières
- la voie réglementaire par laquelle le produit a été enregistré (normal, abrégé...)
- la part éventuelle des données soumise à l'exclusivité des données

02

Information sur les prix

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur les prix des produits de santé enregistrés/mis sur le marché dans le pays

La base de données comporte des informations sur les :

Médicaments (chimiques et biologiques)
Vaccins
Thérapies géniques
Plateformes diagnostics et réactifs
Dispositifs médicaux

L'information sur les prix comporte :

Les prix payés par l'État/l'Assurance maladie
Le prix affiché
Le prix des transactions
Les prix des commandes publiques
Les prix dans les points de vente privés
Les marges des grossistes, distributeurs et autres intermédiaires

L'information disponible inclus :

Le fournisseur
Le volume acheté
La date de l'achat
Les termes du contrat (par exemple : toute clause d'exclusivité, durée définie, clause empêchant l'émission d'une licence, etc.)
Le prix net
Le prix maximum autorisé, si un contrôle des prix existe
L'existence de versions génériques du produit (y compris à travers des imports, et les prix dans les autres pays)

03

Information sur les brevets

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur les brevets et autres droits de propriété intellectuelle en vigueur dans le pays est disponible

Si la base de données contient des informations fournies par des entités privées, l'information est vérifiée par des agents publics avant sa publication

La base de données est :

Régulièrement mise à jour (au moins une fois tous les six mois)
En accès libre

La base de données comprend tous les brevets et autres droits de propriété intellectuelle couvrant un produit de santé particulier dans le pays, y compris pour savoir s'ils sont délivrés, rejetés, ont expiré, et si une demande est en attente de décision

Il y a une analyse de chaque brevet listé précisant si le brevet est susceptible de bloquer ou non la concurrence par les génériques

La base de données permet les recherches par :

Le nom du principe actif ou de la Dénomination Commune Internationale (DCI)

Le nom de la technologie ou de la marque (par exemple pour les plateformes diagnostiques)

La base de données comprend :

Des liens vers les numéros de brevets de l'OMPI/l'information PCT

Un lien vers les procédures régionales de brevets, le cas échéant (par exemple : OAPI, OEB)

Le titre, le résumé et les revendications de la demande de brevets sont aussi disponibles dans la langue locale

Le statut de la demande, si elle est : en attente de décision, octroyée, rejetée, a expiré, a été retirée, abandonnée, etc.

Des informations mises à jour sur chaque étape du processus d'examen de la demande

Les documents complets des analyses et décisions des examinateurs des demandes de brevets

Les informations sur des tiers ayant présenté des documents liés à l'examen, et l'accès à l'ensemble des documents qui y sont liés

Les informations sur les licences obligatoires ou licences d'office émises pour les brevets, et l'accès à l'ensemble des documents qui y sont liés

Les informations sur les accords de transferts de technologie liés à un brevet/ une demande de brevet, et l'accès à l'ensemble des documents qui y sont liés

Les informations sur tout financement public lié à l'objet d'un brevet

L'existence et les résultats des procédures légales liées à une demande de brevet dans le pays (par exemple : revendication de non-brevetabilité, de violation, de révocation, extension des revendications du brevet)

Les directives concernant l'examen national ou régional des demandes de brevets sont disponibles publiquement et facilement accessibles

Est disponible l'information concernant tout accord impliquant les offices nationaux des brevets et les politiques de brevets dans le pays, comme les accords liés à la revalidation de l'examen conduit dans un autre pays ou tout autre voie d'examen (par exemple : l'autoroute du traitement des demandes de brevets)

Est disponible l'information concernant les interactions entre le bureau des brevets et les autorités nationales de la concurrence dans le pays, y compris le partage des informations et l'assistance mutuelle (par exemple : les enquêtes sur les pratiques anti-compétitives liées à l'usage des droits de propriété intellectuelle)

Est disponible l'information concernant tout évènement ou formation auxquels ont participé, ou toute assistance technique reçue, par le bureau des brevets, ses employés et collaborateurs, notamment sur les sponsors, financeurs et formateurs

04 Information sur les essais cliniques

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur les essais cliniques menés dans le pays. Elle est mise à jour en fonction de chaque phase de l'essai

La base de données comprend, ou permet le lien avec d'autres bases de données qui comportent les informations suivantes :

Information sur les essais, sur les dispositions du sujet, les caractéristiques de référence, les aboutissements, les évènements indésirables et d'autres informations, le protocole et ses modifications subséquentes

Le domaine/maladie

L'intervention spécifique testée

L'objectif de l'essai

La phase de l'essai

Le design de l'étude et le plan d'analyse

Le nombre effectif de participants enrôlés

Les critères d'éligibilité pour l'enrôlement des participants

La durée effective de l'essai (date de début et date de fin)

Le(s) lieu(x) de l'étude

Le(s) sponsor(s)/financeur(s), y compris le détails des montants de financements et contributions en nature pour chacun

Le budget complet de l'essai

Les informations détaillées sur les financements publics reçus pour mener les essais, y compris les subventions directes, crédits d'impôts et autres

Tous les collaborateurs impliqués dans l'essai

05 Information sur la recherche & le développement (R&D)

DÉVELOPPEMENT PRÉ-CLINIQUE

Une base de données publique et en accès libre sur internet fournit dans les meilleurs délais des informations sur les études précliniques (données et méthodologie), en particulier pharmacologiques et toxicologiques

POUR CHAQUE PRODUIT DE SANTÉ ENREGISTRÉ DANS LE PAYS

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur les dépenses en recherche et le développement pour tous les produits de santé enregistrés dans le pays

La base de données comporte :

Des montants désagrégés des dépenses par phase de développement et à travers le temps (découverte, développement préclinique décomposé par type, développement clinique par phase, développement pharmaceutique et fabrication et conditionnement du matériel d'étude clinique)

Une liste détaillée de toutes les institutions impliquées dans chaque stade/phase de développement

Une liste détaillée de l'ensemble des sources et montants de financement par stade/phase de développement, y compris privés, philanthropiques et du secteur public

Une information sur tout financement public reçu par stade/phase de développement, y compris les subventions, aides directes et crédits d'impôts

La date de début/fin de chaque stade/phase de développement

Une information sur d'autres pays ou d'autres institutions de d'autres pays impliquée

POUR CHAQUE FINANCEMENT, DIRECT OU INDIRECT, OCTROYÉ PAR L'ÉTAT OU PAR DES INSTITUTIONS PUBLIQUES

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur l'ensemble des financements publics dédiés à la recherche et au développement de produits de santé donnés dans le pays

Cette base de données inclut :

Le nom de l'institution publique ayant octroyé ce financement

Le bénéficiaire du financement public

Le montant total du financement public

Le pourcentage que représente le financement public dans la totalité du montant du projet ou de l'institution bénéficiaire s'il s'agit d'un financement de base

Le stade/la phase de développement couverte par le financement public

La date de début/fin du financement public

Une description claire du projet, y compris de la méthodologie, le cas échéant

Les conditions attachées au financement public (par exemple : publication des résultats en libre accès, licence des droits de propriété intellectuelle, politiques de transfert de technologie, prix du produit fini, etc.)

Les résultats complets du projet

Le(s) lien(s) de toute publication liée au projet

L'information sur la propriété intellectuelle (par exemple les brevets) produite pendant durant ce projet, y compris l'accès complet aux documents)

L'information sur les accords de licences liés au projet, y compris l'accès à l'ensemble des documents

L'information sur les accords de transferts de technologies liés au projet, y compris l'accès à l'ensemble des documents.

PROJETS AYANT ÉCHOUÉ

Les informations listées ci-dessus sont aussi mises à disposition pour les projets de développement de produits qui n'ont pas atteint la fin du processus de développement (échecs)

06 Pénuries et ruptures de stock

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur :

- Les pénuries et les ruptures de stock (ou risques de) de médicaments ou de produits de santé dans le pays
- La disponibilité et les stocks pour les produits de santé dans chaque région/département/ville du pays, y compris dans les établissements publics et privés
- La capacité de production des principes actifs pharmaceutiques (API), des matières premières et des produits finis
- Les causes de ces pénuries
- Les sanctions et les publications de sanctions prises à l'encontre des industriels, distributeurs et grossistes
- Le cadre légal des sanctions économiques en vigueur dans le pays

07 Position dans les institutions internationales/multilatérales et dans les accords bilatéraux/multilatéraux

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur les positions officielles du gouvernement dans les réunions et négociations internationales, dans les résolutions internationales/multilatérales ou dans les accords

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur l'ensemble des accords bilatéraux/multilatéraux signés ou en cours de négociations par le pays

Les textes des documents signés ou en cours de négociations sont disponibles dans leur intégralité

La position officielle adoptée par le gouvernement dans les organisations multilatérales/internationales et les accords bilatéraux est disponible publiquement en ce qui concerne la transparence sur :

- Les informations sur l'enregistrement/la mise sur le marché
- Les informations sur les prix
- Les informations sur les brevets
- Les informations sur les essais cliniques

Les informations sur les dépenses en R&D
Les informations sur les pénuries et risques de ruptures de stock
Les conflits d'intérêt

La position du gouvernement est disponible publiquement concernant les clauses qui augmenteraient l'opacité comme :

L'exclusivité des données cliniques
Le renforcement de la protection du secret des affaires
Les documents se rapportant à la sécurité nationale dans le domaine de la recherche

La position du gouvernement sur la transparence est rendue publique en temps réel, ainsi que ses soutiens à des initiatives concrètes, dans le cadre de :

Institutions régionales (par exemple : l'Union Européenne, ARIPO, Mercosur, ASEAN)
Les Nations Unies (y compris les réunions de haut niveau et les sessions spéciales)
L'Organisation Mondiale de la Santé
L'Organisation Mondiale du Commerce
L'Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
D'autres institutions internationales ou régionales

08

Conflits d'intérêts

Une base de données publique met à disposition en accès libre sur Internet des informations sur les liens entre les décideurs politiques et les firmes pharmaceutiques/le secteur privé

Cette information concerne :

Les chefs d'État
Les membres du gouvernement et de leur cabinet
Les membres du parlement
Les membres des administration de régulation en santé, notamment ceux en charge de négocier les prix des médicaments et produits de santé

La base de données inclut :

Les contrats passés ou emplois liés à l'industrie
Les contrats ou salaires signés ou reçus des industries durant le mandat
Les cadeaux ou remboursements de dépenses par les industries pendant le mandat

ANNEXE 04 (2 AOÛT 2019)

Décret italien sur la transparence.

version anglaise
du décret

[Emblem of the Italian Republic]

THE MINISTER OF HEALTH
in concert with
THE MINISTER OF ECONOMY AND FINANCE

HAVING REGARD TO Article 1, Paragraph 41, of Law no. 662 of 23 December 1996, which provides that medicines subject to the authorisation procedure laid down in Council Regulation (ECC) no. 2309/93 of 22 July 1993 shall be sold by the holder of the authorisation at a price negotiated with the Ministry of Health, with the assent of the Drugs Single Committee (Commissione unica del farmaco), in accordance with the criteria determined by the Interministerial Committee for the Economic Planning (CIPE), no later than 31 January 1997;

HAVING REGARD TO Decree-Law no. 269 of 30 September 2003, converted by Law no. 326 of 24 November 2003, and in particular to Article 48, which, as establishing the Italian Medicines Agency (Agenzia italiana del farmaco), hereinafter referred to as AIFA, under Paragraph 33 provides that, as from 1 January 2004, the prices of products reimbursed by the National Health Service shall be determined by a negotiation between the Agency and the Producers, in accordance with the procedures and criteria specified in in the CIPE Decision (Delibera CIPE) no. 3 of 1 February 2001, published in the Official Journal (Gazzetta Ufficiale) no. 73 of 28 March 2001;

HAVING REGARD TO Decree-Law no. 536 of 21 October 1996, converted by Law no. 648 of 23 December 1996;

HAVING REGARD TO Article 12 of Decree-Law no. 158 of 13 September 2012, converted by Law no. 189 of 8 November 2012;

HAVING REGARD TO Law no. 145 of 30 December 2018, bearing the State budget for the 2019 financial year and the multiannual budget for the 2019-2021 three-year period, and having particular regard to Paragraph 553 of Article 1, which refers to a decree issued by the Minister of Health, in concert with the Minister of Economy and Finance, after hearing the Standing Conference for Relations Between the State, the Regions and the Autonomous Provinces of Trento and Bolzano (Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano), for the specification of the criteria and procedures which the Italian Medicines Agency (AIFA) shall respect while determining, by negotiation, the prices of medicines reimbursed by the National Health Service;

HAVING also REGARD TO Paragraph 554 of Article 1 of the above-mentioned Law no. 145 of 2018, which provides that, as from 1 January 2019, AIFA, before the expiry of the negotiation agreement with the pharmaceutical company which holds the AIC, may reopen the negotiation procedures in order to reconsider the terms of the existing agreement, in case of meanwhile changes in the market which are such as to justify the foreseeing of an increase in the use level of the medicine, or such as to amount to a cost-therapy ratio which is disadvantageous as compared with other options in the National Pharmaceutical Codex (Prontuario Farmaceutico Nazionale);

HAVING REGARD TO the above-mentioned CIPE Decision of 1 February 2001, bearing the specification of the criteria for the negotiation of the prices of medicines, published in the Official Journal no. 73 of 28 March 2001;

HAVING CONSIDERED the normative mandate laid down in the above-mentioned Paragraph 553, and having considered that medicines are means of protection of health, are supplied by the National Health Service (SSN), and, as they are included in the basic levels of welfare, have a substantial impact on the SSN;

HAVING CONSIDERED the WHA Resolution 72/2019;

HAVING DEEMED it necessary, for the negotiation between AIFA and the pharmaceutical company about the prices of medicines paid by the SSN, to provide criteria which are updated and adequate to the continuous evolution of the policy related to medicines, and which are also compliant with the necessary transparency;

HAVING HEARD the representative associations of pharmaceutical companies during the meetings held, respectively, on 1 March 2019 and on 28 and 29 May 2019;

HAVING HEARD the Standing Conference for Relations between the State, the Regions and the Autonomous Provinces in the session of (Rep. Atti n. ----/CSR);

Decrees

Article 1 (Scope)

1. The provisions of this decree shall apply during the negotiation between AIFA and the pharmaceutical companies about the reimbursement and the price of medicines paid by the National Health Service. Such provisions concern the negotiation about the reimbursement and the price of medicines authorised to be put on the market under the following procedures: centralised (centralizzata), mutual-recognition (mutuo riconoscimento), decentralised (decentralizzata) and national (nazionale) related to the

medicines which are eligible to be included in the list of medicines reimbursed by the National Health Service.

2. The provisions of this decree shall also apply for the purpose of the listing of medicines referred to in Decree-Law no. 536 of 21 October 1996, converted by Law no. 648 of 23 December 1996, and shall also apply to some specific categories of group (fascia) C and Cnn medicines purchased by the SSN bodies for public health necessities. The inclusion, in the above-mentioned listing, of medicines which are not yet on the market in Italy, or of unauthorised therapeutic indications of medicines which are already on the market in Italy for other therapeutic indications, shall be subject to the price negotiation, although by simplified and accelerated procedure (procedura semplificata e accelerata) under Article 3, Paragraph 10.

Article 2

(Procedure for the submission of the negotiation application)

1. The Company, in order to access the procedure for the negotiation of the reimbursement and prices of the medicine, must submit to AIFA the application accompanied by the documents in compliance with the indications to be set out by deliberation of the Director General of AIFA, which shall be adopted no later than 30 days from the adoption of this decree.

2. The Company must support its application with:

- a) the scientific documentation showing any added therapeutic value of the medicine, in relation with the main treatments to which the medicine is compared. Such comparison shall take into account the therapeutic alternatives used in national clinical practice, providing evaluation and information elements that indicate the main treatments to which the medicine can be compared. In order to allow a comparative evaluation of the costs of alternative treatments, the posology schemes and the duration of the treatments must be explained;
- b) the documentation that provides the economic evaluation, in accordance with the indications of the deliberation referred to in Paragraph 1;
- c) self-certified information elements, with regard to the medicine which is subject to the negotiation, concerning marketing, consumption and reimbursement in other Countries and, in this case, at what price and reimbursement terms, including any further negotiation agreement;
- d) the annual market shares expected to be acquired in the subsequent thirty-six months in the specific market segment;
- e) self-certification of the Company which certifies its capacity of production and management of possible unforeseen events that could put at risk the production standards and the activities that will be put in place in order to guarantee the adequate supply of the medicine to the SSN according to the needs of the population;
- j) the expenditure forecast and the expenditure changes for the SSN deriving from the proposed prices, with their distinct components;
- g) the self-certified quantification of any public contribution and incentive aimed at research and development programmes regarding the medicine;

- h) the quantifications of the economic and financial impact on the SSN and related consumption resulting from the potential inclusion in programmes of early access pursuant to Decree-Law no. 536 of 21 October 1996, converted by Law no. 648 of 23 December 1996, and to Article 48, Paragraph 19, Subparagraph a), of Decree-Law no. 269 of 30 September 2003, converted by Law no. 326 of 24 November 2003;
- i) the quantifications of the economic and financial impact and of the related consumption resulting from the marketing, pursuant to Article 12, Paragraph 5, of Decree-Law no. 158 of 13 September 2012;
- j) any other information that may be useful for the purposes of the negotiation, including the patent situation of the medicine.

3. If, for the medicine in question, it is not demonstrated through evidences of proven quality that there is any additional therapeutic advantage over already available products, or that the medicine is as effective and safe as other already available products, the company will have to provide further elements of interest in terms of economic advantage for the SSN, as constitutive elements of the negotiation agreement.

Art. 3

(Negotiation procedure)

1. The negotiation procedure shall be initiated by the pharmaceutical company. The procedure may also be initiated by AIFA in case it concerns medicines whose reimbursement has a significant impact in terms of SSN expenditure or of prescription inappropriateness, or that have never been subject to previous bargaining. It may also be initiated by AIFA if a previous negotiation procedure has ended with a failure to reach agreement and with the consequent placement of the medicine in group C, according to Article 8, Paragraph 10 of Law no. 537 of 24 December 1993.

2. The negotiation procedure for defining the price and reimbursement shall end within the following one hundred and eighty days, a term that may be interrupted only once, in case AIFA requests a documental integration or new evaluation elements which are necessary to institute the procedure in progress. The company that is informed of the start of the procedure may also ask for its suspension only once, and in order to provide useful elements for the negotiation.

3. The Technical-scientific Commission of AIFA (Commissione tecnico scientifica dell'AIFA- CTS), in compliance with its functions under the legislation in force, shall express itself in particular about the clinical value of the medicine and about the added therapeutic value of the medicine as compared with the medicines which are indicated as reference comparator medicines, including the drugs included in the list of drugs referred to in Decree-Law no. 536 of 21 October 1996, converted by Law no. 648 of 23 December 1996, and /or with pharmacological therapeutic strategies already consolidated. This assessment shall also be carried out on the basis of the inquiry prepared by AIFA taking into account the evaluations issued at European level, if available, as well as on the basis of a «scoping meeting», if appropriate, between the competent AIFA Offices and the reference pharmaceutical company, at the request of the parties, following the submission of the price and reimbursement dossier.

4. Where necessary, in order to ensure greater appropriateness of use or identify specific areas of use, CTS can introduce restrictions on reimbursement.

5. If the restrictions referred to in Paragraph 4 involve a significant change in the expected treatable population as compared with what was initially presented in the ne-

gotiation, the company shall transmit to AIFA the update of the documentation on the basis of the restrictions which has been introduced.

6. At the end of the evaluation, CTS shall transmit the documentation, including the update referred to in Paragraph 5, to the Price and Reimbursement Committee (Comitato Prezzi e Rimborsi- CPR), which shall initiate the procedure for the price negotiation with the concerned company. The negotiation procedure shall be considered to be unsuccessful, with prior information to the company, if the outcome of the aforementioned evaluation does not reveal the clinical superiority of the medicine which is subject to the negotiation as compared with the comparators identified by CTS, and the company does not reformulate a proposal with an equal or lower therapy cost, as compared with that of the comparators.

7. If there are no reference comparator medicines, the company shall submit economic evaluations according to the indications referred to in Paragraph 1 of this deliberation (determinazione) accompanied by adequate documentation aimed at explaining a price proposal, also based on the costs incurred for research, development, and production.

8. For the purpose of price negotiation, CPR shall examine the submitted proposals taking into account the evaluations expressed by CTS, with particular reference to the assessment about the added value of the medicine, to therapy placement, to therapy costs as compared with the already available pharmacological therapies, having also taken into account the prices charged to the institutions of the SSN, and to the number of expected treatments possibly updated with respect to the dossier initially submitted, following by reimbursement restriction terms laid down by CTS.

9. If the procedure is suspended for the request of documental integration or new evaluation elements, the said procedure shall be reactivated following the acquisition by AIFA of what has been requested. The maximum suspension period shall be 90 days. Once this period has elapsed with no result, the negotiation procedure shall come to an end with the failure to reach agreement and the placement of the medicine in group C referred to in paragraph 10 of Article 8 of Law no. 537 of 24 December 1993.

10. The negotiation of medicines referred to in Article 1, Paragraph 2, shall be initiated upon favourable opinion of CTS, on the basis of a simplified dossier (dossier semplificato), submitted for such purpose by the holder pharmaceutical company. As for the medicines which already are in the list referred to in Decree-Law no. 536 of 21 October 1996, converted by Law no. 648 of 23 December 1996, the maximum transfer price charged to the SSN shall be the price which is already charged, and shall not, in any case, exceed the maximum transfer price charged to the SSN for the other therapeutic indications which are already reimbursed for the same medicine.

11. During the price negotiation, AIFA shall also take into account, on the basis of the presumable data about consumption, the financial constraints set by the current legislation on pharmaceutical expenditure.

Art. 4

(Negotiation agreement)

1. The negotiation procedure shall be finalised through the agreement between AIFA and the pharmaceutical company with the laying down of the reimbursement and price conditions, in accordance with the provisions of this decree, and taking into account the following conditions:

- a) sales volumes;
- b) availability of the product for the SSN;

- e) discounts for supplies to the SSN bodies;
- d) public contributions to the medicine development and research programmes.

2. As for the finalising of the agreement, the following is provided for:

- a) the obligation to communicate annually to AIFA the sales and turnover data, the marketing costs, and the patent situation of the medicine in Italy, as well as to report any differences with respect to what previously defined;
- b) the possibility of increasing the price, in cases which are exceptional, and, anyway, exclusively for low-cost medicines for which there are objective difficulties in finding raw materials, or in which the impossibility of remaining on the market under the set conditions, as a consequence of increases in production costs, is adequately demonstrated on the basis of documented objective evidence.

3. Moreover, subject to the provisions of Article 3, AIFA shall regulate the cases in which the occurrence of deviations from the elements used as reference in the negotiation process entails the restart of the negotiation procedure already in progress, even before the term laid down in the above-mentioned Article 3. In these specific situations, the procedure shall end:

- a) with the redefinition of the price and the further negotiating elements of the medicine;
- b) with the compensation for the surplus, if expressly provided for;
- e) with the exclusion from the reimbursement.

4. AIFA may also regulate, through the regulation referred to in Paragraph 3, for the purpose of rationalising and streamlining the negotiation procedures, mechanisms of automation in favour of generic and biosimilar medicines, also as a result of requests for packaging changes, for medicines for which there are already similar drugs reimbursed by the SSN. Moreover, AIFA may indicate the conditions for automatic renewal at the expiry of the contract, providing for the cases in which shall be possible to allow progressive discounts.

5. When finalising the agreement, AIFA and the companies may agree on innovative negotiation models, in addition to conventional schemes such as, for example, price-volume, turnover ceilings and pay-back, etc .;

6. The negotiated price shall be, for the SSN bodies, the maximum purchase price for the SSN.

7. As for the market segment that passes through the channel of intermediate and final distribution, VAT and the amounts due for distribution, with respect to the provisions in force, shall be added, for the definition of the retail price, to the negotiated ex-factory price.

Art. 5

(Failure to define price)

1. If an agreement on reimbursement and price is not reached, the product shall be classified in group C, according to Paragraph 10 of Article 8 of Law no. 537 of 24 December 1993.

2. AIFA shall report the reasons for the decision through a deliberation of non-reimbursement or other appropriate means.

3. The Regions and the institutions of the SSN, when initiating purchase procedures, shall take into account the information provided by AIFA.

Art. 6

(Contract duration and renewal)

1. The price, defined at the end of the negotiation procedure as ex-factory price, shall be valid for a period of twenty-four months, without prejudice to the different contractual clauses referred to in Article 4.

2. In case of changes of the therapeutic indications and / or of the posology, which are such as to justify the foreseeing of a variation in the medicine use level, each of the parties may restart the negotiation procedure even before the expiry of the term.

3. Without prejudice to the provisions of Article 5, AIFA may also restart, before the expiry of the negotiation agreement with the pharmaceutical company that holds the AIC, the negotiation procedures in order to reconsider the conditions of the existing agreement in case of meanwhile market changes which are such as to justify the foreseeing of an excessive increase in the use level of the medicine, or such as to amount to a cost-therapy ratio which is disadvantageous as compared with other options existing in the National Pharmaceutical Codex. Furthermore, AIFA may restart the procedure, in the event that new evidence on the effectiveness and safety of the medicine emerge, such as to suggest that the therapy placement has changed, or that new evidence substantially scales down the clinical benefits as estimated at the time of the negotiation, as well as in case of overt shortage of the medicine on the Italian market.

4. The contract shall be intended to be renewed for an additional period of twenty-four months, under the conditions set for the automatic renewal, already negotiated at the time of the contract finalisation, if one of the parties does not provide, at least 60 days before the intended expiry date of the contract, a proposal for the modification of the terms, in which case the administration shall initiate the negotiation procedure according to the modalities already provided for in Article 3; and the previous agreement shall remain operational until the conclusion of the procedure.

Art. 7

(Final provisions)

1. This decree repeals the CIPE Decision (Delibera CIPE) of 1 February 2001 which is mentioned in the introduction.

The present decree will be transmitted to the control bodies for the measures within their competence and will be published in the Official Journal of the Italian Republic.

Rome,

THE MINISTER OF HEALTH
Giulia Grillo

THE MINISTER OF ECONOMY AND FINANCE
Giovanni Tria

ANNEXE 04 bis (2 AOÛT 2019)

Décret italien sur la transparence.

version originale
du décret en italien

[Stemma della Repubblica Italiana]

IL MINISTRO DELLA SALUTE
di concerto con
IL MINISTRO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE

VISTO l'art. 1, comma 41, della legge 23 dicembre 1996, n. 662 che ha disposto che medicinali sottoposti alla procedura di autorizzazione di cui al regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, del 22 luglio 1993, sono ceduti dal titolare dell'autorizzazione ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo criteri stabiliti dal CIPE, entro il 31 gennaio 1997;

VISTO il decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326 ed in particolare l'art. 48, che nell'istituire l'Agenzia italiana del farmaco, di seguito AIFA, con il comma 33, ha disposto che dal 1° gennaio 2004 i prezzi dei prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale sono determinati mediante contrattazione tra Agenzia e produttori secondo le modalità e i criteri indicati nella delibera CIPE 1° febbraio 2001, n. 3, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 28 marzo 2001;

VISTO il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536 convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648;

VISTO l'art. 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito dalla legge 8 novembre 2012, n. 189;

VISTA la legge 30 dicembre 2018, n. 145, recante bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021, ed in particolare il comma 553 dell'art. 1, che rinvia ad un decreto del Ministro della salute, di concerto

con il Ministro dell'economia e delle finanze, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, i criteri e le modalità a cui l'AIFA si attiene nel determinare, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale;

VISTO, altresì, il comma 554 dell'art. 1, della citata legge n. 145 del 2018, che prescrive che l'AIFA dal 1° gennaio 2019, può riavviare, prima della scadenza dell'accordo negoziale con l'azienda farmaceutica titolare di A.I.C., le procedure negoziali per riconsiderare le condizioni dell'accordo in essere, nel caso in cui intervengano medio tempore variazioni del mercato tali da far prevedere un incremento del livello di utilizzo del medicinale ovvero da configurare un rapporto costo-terapia sfavorevole rispetto alle alternative presenti nel prontuario farmaceutico nazionale;

VISTA la citata deliberazione CIPE 1° febbraio 2001, recante individuazione dei criteri per la contrattazione del prezzo dei farmaci, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 73 del 28 marzo 2001;

TENUTO CONTO del mandato normativo di cui al citato comma 553, sopra riportato, e atteso che il farmaco rappresenta uno strumento di tutela della salute e che i medicinali sono erogati dal Servizio sanitario nazionale (SSN) e, in quanto inclusi nei livelli essenziali di assistenza presentano un impatto significativo per lo stesso Servizio sanitario nazionale;

TENUTO CONTO della risoluzione WHA 72/2019;

RITENUTO di dover garantire, nella fase di negoziazione dei prezzi dei farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica, criteri aggiornati ed adeguati alla continua evoluzione della politica del farmaco, nonché conformi alla necessaria trasparenza;

SENTITE le associazioni rappresentative delle imprese del farmaco nel corso degli incontri rispettivamente in data 1° marzo 2019 e 28 e 29 maggio 2019;

SENTITA la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome nella seduta del 1° agosto 2019;

Decreta:

Art. 1

Ambito di applicazione

1. Le disposizioni di cui al presente decreto si applicano nella fase di negoziazione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche. Esse riguardano la negoziazione della rimborsabilità e del prezzo dei medicinali autorizzati all'immissione in commercio secondo le procedure centralizzata, di mutuo riconoscimento, decentrata e nazionale dei medicinali idonei ad essere inseriti nella lista dei medicinali rimborsati dal Servizio sanitario nazionale.

2. Le disposizioni del presente decreto si applicano altresì ai fini dell'inserimento dei medicinali nell'elenco di cui al decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nonché ad alcune specifiche categorie di medicinali

di fascia C e Cnn acquistati dagli enti del Servizio sanitario nazionale per esigenze di salute pubblica. L'inserimento nel menzionato elenco dei medicinali non ancora in commercio in Italia, o di indicazioni terapeutiche non autorizzate di medicinali già in commercio in Italia per altre indicazioni, è subordinato alla negoziazione del prezzo, seppur con procedura semplificata e accelerata ai sensi delle disposizioni di cui all'art. 3, comma 10.

Art. 2

Modalità per l'inoltro dell'istanza di negoziazione

1. L'azienda, per accedere alla procedura per la negoziazione della rimborsabilità e del prezzo del medicinale, deve inoltrare all'AIFA l'istanza corredata dalla documentazione in conformità alle indicazioni che saranno rese con determinazione del direttore generale dell'AIFA, da adottarsi entro 30 giorni dall'adozione del presente decreto.

2. L'azienda deve supportare la propria istanza di negoziazione con:

- a) la documentazione scientifica dalla quale si evinca l'eventuale valore terapeutico aggiunto del medicinale, in rapporto ai principali trattamenti con cui il farmaco viene confrontato. Detto confronto tiene in considerazione le alternative terapeutiche utilizzate nella pratica clinica nazionale, fornendo elementi valutativi e conoscitivi che indichino i principali trattamenti con i quali il medicinale può essere confrontato. Al fine di consentire una valutazione comparativa dei costi dei trattamenti alternativi, devono essere esplicitati gli schemi posologici e la durata dei trattamenti;
- b) la documentazione che fornisca la valutazione economica, secondo le indicazioni di cui alla determinazione di cui al comma 1;
- c) elementi informativi autocertificati sul medicinale oggetto della negoziazione circa la commercializzazione, il consumo e la rimborsabilità in altri Paesi, e in tal caso a quali condizioni di prezzo e rimborsabilità, incluso ogni ulteriore accordo negoziale;
- d) le quote annue di mercato che si prevede di acquisire nei successivi trentasei mesi nello specifico segmento di mercato;
- e) autocertificazione dell'azienda che attesti la propria capacità produttiva e di gestione di possibili imprevisti che possano mettere a rischio gli standard produttivi nonché le attività che verranno poste in essere al fine di garantire l'adeguata fornitura del farmaco al Servizio sanitario nazionale in funzione dei bisogni della popolazione;
- f) la previsione e le variazioni di spesa per il Servizio sanitario nazionale derivante dai prezzi proposti, nelle distinte componenti;
- g) quantificazione autocertificata di eventuali contributi e incentivi di natura pubblica finalizzati a programmi di ricerca e sviluppo del farmaco;
- h) quantificazioni dell'impatto economico-finanziario a carico del Servizio sanitario nazionale e relativi consumi conseguenti all'eventuale inclusione in programmi di accesso precoce ai sensi del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536 convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, dell'art. 48, comma 19, lett. a) del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito dalla legge 24 novembre 2003, n. 326;

- i) quantificazioni dell'impatto economico-finanziario e relativi consumi conseguenti alla commercializzazione ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158;
- j) ogni altra informazione che possa risultare utile ai fini della negoziazione, ivi incluso lo status brevettuale del medicinale.

3. Qualora per il medicinale in esame non sia dimostrata, attraverso evidenze di comprovata qualità, alcun vantaggio terapeutico aggiuntivo rispetto a prodotti già disponibili, ovvero che sia efficace e sicuro nella misura pari ad altri prodotti già disponibili, l'azienda dovrà fornire ulteriori elementi di interesse, in termini di vantaggio economico per il Servizio sanitario nazionale, quali elementi costitutivi dell'accordo negoziale.

Art. 3

Procedura negoziale

1. La procedura negoziale è attivata dall'azienda farmaceutica. La procedura può, altresì, essere avviata anche dall'AIFA nel caso si tratti di medicinali la cui rimborsabilità presenti un significativo impatto in termini di spesa del Servizio sanitario nazionale o di inappropriata prescrizione, o che non siano mai stati oggetto di precedente contrattazione. Può essere, altresì, avviata dall'AIFA nel caso in cui una precedente procedura di negoziazione si sia conclusa con mancato accordo e conseguente collocazione del farmaco in fascia C, di cui al comma 10, dell'art. 8, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.

2. La procedura negoziale di definizione del prezzo e della rimborsabilità si conclude nei successivi centottanta giorni, termine che può essere interrotto una sola volta, in caso di richiesta da parte di AIFA di integrazione documentale o di nuovi elementi valutativi necessari per l'istruttoria della procedura in corso. L'azienda che viene informata dell'avvio del procedimento può, altresì, chiederne la sospensione una sola volta e al fine di fornire elementi utili alla negoziazione.

3. La Commissione tecnico scientifica (CTS) dell'AIFA, nel rispetto delle funzioni ad essa attribuite a legislazione vigente, si esprime in particolare sul valore clinico del farmaco e sul valore terapeutico aggiunto rispetto ai medicinali indicati quali medicinali comparatori di riferimento ivi inclusi i farmaci inseriti nell'elenco dei farmaci di cui di cui al decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648 e/o alle strategie terapeutiche farmacologiche già consolidate. Tale valutazione è condotta anche sulla base dell'istruttoria predisposta dall'AIFA tenendo conto delle valutazioni prodotte in sede europea, quando disponibili, nonché sulla base di uno «scoping meeting», quando opportuno, tra i competenti uffici dell'AIFA e l'azienda farmaceutica di riferimento, su richiesta delle parti, successivamente alla sottomissione del dossier di prezzo e rimborso.

4. Ove ricorrano le condizioni di necessità, al fine di assicurare una maggiore appropriatezza d'uso ovvero individuare specifici ambiti di utilizzo, la CTS può introdurre limitazioni alla rimborsabilità.

5. Nel caso in cui le limitazioni di cui al comma 4 comportino una modifica significativa della popolazione trattabile attesa, rispetto a quanto prospettato inizialmente nell'istanza di negoziazione, l'azienda trasmette all'AIFA l'aggiornamento della documentazione sulla base delle limitazioni introdotte.

6. All'esito della valutazione, la CTS trasmette la documentazione al Comitato prezzi e rimborso (CPR), ivi compreso l'aggiornamento di cui al comma 5, che avvia l'iter per

la negoziazione del prezzo con l'azienda interessata. La procedura negoziale si intende conclusa negativamente, previa informativa all'azienda, nel caso in cui all'esito della predetta valutazione non emerga una superiorita' clinica del medicinale oggetto della negoziazione rispetto al/ai comparatori identificati dalla CTS e l'azienda non riformuli una proposta che configuri un costo terapia uguale o inferiore rispetto a quello dei comparatori.

7. Nel caso in cui non vi siano medicinali comparatori di riferimento, l'azienda presenta valutazioni economiche secondo le indicazioni di cui al comma 1 della presente determinazione integrate da un'adeguata documentazione volta a motivare la proposta di prezzo anche in funzione dei costi della ricerca e sviluppo e di produzione sostenuti.

8. Ai fini della negoziazione del prezzo, il CPR esamina le proposte avanzate tenendo in considerazione le valutazioni espresse dalla CTS con particolare riferimento al giudizio sul valore aggiunto del medicinale, al posizionamento in terapia, ai costi terapia confrontati con le terapie farmacologiche gia' disponibili, tenuto conto anche dei prezzi applicati agli enti del Servizio sanitario nazionale e al numero dei trattamenti attesi, eventualmente aggiornato rispetto al dossier inizialmente presentato, a seguito delle eventuali condizioni limitative della rimborsabilita' definite dalla CTS.

9. In caso di sospensione della procedura per la richiesta di integrazione documentale o di nuovi elementi valutativi, la stessa viene riattivata in seguito all'acquisizione da parte di AIFA di quanto richiesto. Il termine massimo di sospensione e' fissato in novanta giorni. Decorso tale termine senza alcun esito, la procedura negoziale si conclude con il mancato accordo e la collocazione del farmaco in fascia C di cui al comma 10, dell'art. 8, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.

10. La negoziazione dei medicinali di cui all'art. 1, comma 2, si attiva previo parere favorevole della CTS, sulla base di un dossier semplificato, a tal fine, presentato dall'azienda farmaceutica titolare. Per i medicinali gia' presenti nell'elenco di cui al decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, il prezzo massimo di cessione a carico del Servizio sanitario nazionale e' quello gia' applicato e non puo', comunque, superare il prezzo massimo di cessione al Servizio sanitario nazionale per le altre indicazioni terapeutiche gia' rimborsate relative allo stesso medicinale.

11. L'AIFA in fase di negoziazione del prezzo tiene conto, sulla base dei presumibili dati di consumo, anche dei vincoli finanziari previsti dalla vigente normativa sulla spesa farmaceutica.

Art. 4

Accordo negoziale

1. La procedura negoziale si perfeziona mediante l'accordo tra l'AIFA e l'azienda farmaceutica con la fissazione delle condizioni di rimborsabilita' e prezzo, in coerenza con le disposizioni di cui al presente decreto, nonche' tenendo conto delle condizioni di seguito indicate:

- a) volumi di vendita;
- b) disponibilita' del prodotto per il Servizio sanitario nazionale;
- c) sconti per le forniture agli enti del Servizio sanitario nazionale;
- d) contributi di natura pubblica ai programmi di sviluppo e ricerca del farmaco.

2. In sede di definizione dell'accordo e' previsto:

- a) l'obbligo di comunicare all'AIFA annualmente i dati di vendita, di fatturato, i costi di marketing e lo status brevettuale del medicinale in Italia, nonche' di segnalare eventuali difformita' rispetto a quanto precedentemente definito;

b) la possibilità di procedere ad un aumento di prezzo, per casi eccezionali, e comunque esclusivamente per farmaci a basso costo, per i quali si presentino oggettive difficoltà di reperire materie prime, o in cui sia adeguatamente dimostrata l'impossibilità a rimanere sul mercato alle condizioni stabilite per aumenti dei costi produttivi sulla base di documentate evidenze oggettive.

3. L'AIFA, inoltre, fatte salve le disposizioni di cui all'art. 3, provvede a regolamentare i casi in cui il verificarsi di scostamenti dagli elementi presi a riferimento nel processo negoziale comportino il riavvio della procedura negoziale già in corso, anche prima del termine prescritto di cui al menzionato art. 3. Per tali specifiche situazioni la procedura si conclude:

- a) con la ridefinizione del prezzo e degli ulteriori elementi negoziali del medicinale;
- b) con la compensazione dell'eccedenza qualora espressamente prevista;
- c) con l'esclusione dalla rimborsabilità.

4. L'AIFA può, altresì, ai fini della razionalizzazione e snellimento delle procedure negoziali, mediante la regolamentazione di cui al comma 3, disciplinare meccanismi di automatismo a favore di medicinali generici e biosimilari, anche in esito a richiesta di modifiche di confezioni, per farmaci per i quali sono già presenti medicinali analoghi rimborsati dal Servizio sanitario nazionale. Inoltre, l'AIFA può indicare le condizioni per procedere al rinnovo automatico alla scadenza del contratto, prevedendo i casi in cui poter riconoscere sconti progressivi.

5. In sede di definizione dell'accordo l'AIFA e le aziende possono concordare modelli negoziali innovativi, in aggiunta a schemi convenzionali quali, ad esempio, prezzo-volume, tetti di fatturato e pay-back, etc.;

6. Il prezzo contrattato rappresenta per gli enti del Servizio sanitario nazionale il prezzo massimo di acquisto al Servizio sanitario nazionale.

7. Per quanto attiene al segmento di mercato che transita attraverso il canale della distribuzione intermedia e finale, al prezzo ex-fabbrica contrattato vanno aggiunte, per la definizione del prezzo al pubblico, l'IVA e le quote di spettanza per la distribuzione, rispetto alle disposizioni vigenti.

Art. 5

Mancata definizione del prezzo

1. Nel caso in cui non si raggiunga un accordo sulla rimborsabilità e prezzo, il prodotto viene classificato nella fascia C, di cui al comma 10, dell'art. 8, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.

2. L'AIFA attraverso determinazione di mancata rimborsabilità, o con altre idonee modalità, riporta le motivazioni della decisione assunta.

3. Le regioni e gli enti del Servizio sanitario nazionale, nell'attivare procedure di acquisto, tengono conto delle informazioni fornite da AIFA.

Art. 6

Durata del contratto e rinnovo

1. Il prezzo, definito al termine della procedura negoziale come prezzo ex fabrica, e' valido per un periodo di ventiquattro mesi, fatte salve le diverse clausole contrattuali, di cui all'art. 4.
2. Qualora sopravvengano modifiche delle indicazioni terapeutiche e/o della posologia, tali da far prevedere una variazione del livello di utilizzazione del farmaco, ciascuna delle parti puo' riavviare la procedura negoziale anche prima della scadenza del termine.
3. Fatte salve le disposizioni di cui all'art. 5, l'AIFA puo', altresì, riavviare, prima della scadenza dell'accordo negoziale con l'azienda farmaceutica titolare di AIC, le procedure negoziali per riconsiderare le condizioni dell'accordo in essere, nel caso in cui intervengano medio tempore variazioni del mercato tali da far prevedere un eccessivo incremento del livello di utilizzo del medicinale ovvero da configurare un rapporto costo-terapia sfavorevole rispetto alle alternative presenti nel Prontuario farmaceutico nazionale. Inoltre, l'AIFA puo' riavviare la procedura nel caso in cui intervengano nuove evidenze sulla efficacia e la sicurezza del farmaco, tali da far ritenere modificato il posizionamento in terapia o che ridimensionino in maniera sostanziale i benefici clinici stimati al momento della negoziazione, così come in caso di conclamata carenza del medicinale sul mercato italiano.
4. Il contratto si intende rinnovato per ulteriori ventiquattro mesi, alle condizioni previste per il rinnovo automatico, già negoziate in sede di definizione del contratto, qualora una delle parti non faccia pervenire almeno sessanta giorni prima della scadenza naturale del contratto, una proposta di modifica delle condizioni, nel qual caso l'amministrazione apre la procedura negoziale secondo le modalità già previste all'art. 3 e fino alla conclusione del procedimento resta operativo l'accordo precedente.

Art. 7
Disposizioni finali

1. Il presente decreto abroga la delibera CIPE 1° febbraio 2001, citata in premessa. Il presente decreto sara' trasmesso agli organi di controllo per i provvedimenti di competenza e sara' pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 2 agosto 2019

IL MINISTRO DELLA SALUTE
Grillo

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA E DELLE FINANZE
Tria

Registrato alla Corte dei conti il 12 novembre 2019
Ufficio controllo atti MIUR, MIBAC, Min. salute e Min. lavoro e politiche sociali, reg.
ne prev. n. 3175

ANNEXE 05

Liste des personnes spécifiquement auditionnées pour ce rapport.

Jorge BERMUDEZ	Vice-président de la production et de l'innovation, FIOCRUZ, Brésil
Gabriela COSTA-CHAVES	Pharmacologue, et experte en production publique locale de médicaments (auteure d'une thèse sur le sujet), ex. FIOCRUZ
Philippe DUNETON	Directeur général d'UNITAID, ancien directeur de l'AFSAPPS
Andrew HILL	Spécialiste des coûts de production et du marché de la matière première, Université de Liverpool
Louise Lassale	Membre d'Open Insulin
Luca LI BASSI	Ancien directeur de l'agence italienne du médicament (AIFA), ex Fonds Mondial sida, tuberculose et le paludisme, et président des négociations de la résolution « transparence » (WHA72)
Fabien MALLET	CGT-Sanofi
Suerie MOON	Professeure à Harvard, spécialiste santé mondiale, directrice du Global Health Centre, Genève
Jean-Louis PEYREN	CGT-Sanofi
Christine ROUZIIOUX	Virologue, spécialiste des diagnostics, présidente d'ARCAT, Paris
Jens SCHELLEKENS	Spécialiste de la production de biosimilaires, université d'Ulrecht
Adrian VAN DEN HOVEN	Medicines for Europe (association des producteurs de génériques européens)

À propos d'OTMeds.

L'Observatoire de la Transparence dans les politiques du Médicament (OTMeds) est une organisation œuvrant pour un meilleur accès à la santé, notamment à travers la mise en place de la transparence sur la chaîne du médicament et des produits de santé. L'expertise d'OTMeds se situe aux intersections de différentes connaissances touchant le secteur de la santé et du médicament, notamment les politiques publiques en santé, l'économie et l'économie de la santé, la pharmacologie, les questions industrielles dont la production, ou encore le droit de propriété intellectuelle. La complexité des questions liées aux politiques du médicament nécessite cette approche multidisciplinaire. OTMeds vise également à vulgariser certains aspects techniques et à interroger sur les choix politiques effectués.

OTMeds a été fondé en juin 2019 par Pauline Londeix et Jérôme Martin, respectivement ancienne vice-présidente et ancien président d'Act Up-Paris, pour veiller à la mise en place en France de la « Résolution sur la Transparence », une résolution sur la transparence sur les marchés pharmaceutiques adoptée à l'Assemblée Mondiale de la Santé en mai 2019. À ce jour, en dehors du travail effectué pour ce rapport, OTMeds ne reçoit aucun financement et fonctionne sur la base d'une expertise de près de 20 ans sur ces questions, et d'un travail qui s'appuie sur un large réseau national et international. OTMeds n'a aucun lien d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique.

En septembre 2019, OTMeds a publié une « check-list de la transparence », un document qui rassemble de nombreuses informations qui nous semblent essentielles pour le régulateur public afin d'évaluer la pertinence du prix d'un médicament au moment de la fixation de son prix. La « check-list » a déjà été utilisée par plusieurs institutions.

En octobre 2019, OTMeds a proposé aux parlementaires français ainsi qu'au gouvernement des propositions d'amendements et de décrets pour que la France amorce sa mise en œuvre au niveau national de la résolution sur la transparence de l'Assemblée Mondiale de la Santé dans le cadre du projet de loi de finance de la sécurité sociale. L'Observatoire a obtenu qu'un amendement sur le sujet soit co-signé par la France Insoumise et LREM, une alliance inédite qui prouve l'intérêt de la démarche. Censuré pour des raisons formelles par le Conseil constitutionnel, l'amendement a été adopté l'année suivante suite à un nouveau travail de l'Observatoire.

Depuis 2019, OTMeds a été auditionné par différentes institutions, invité à participer à différents séminaires de recherche, conférences en économie ou propriété intellectuelle, pour y présenter notre démarche et l'importance de l'angle de la transparence pour préserver les systèmes de protection sociale. En France, OTMeds a été auditionné par le Conseil Consultatif National d'Éthique (CCNE) en juin 2020 pour son avis

n°135 sur l'accès aux innovations thérapeutiques, par le Sénat en novembre 2020 dans le cadre de l'élaboration d'une proposition de loi portant création d'un pôle public du médicament, par l'Assemblée nationale dans le cadre de la mission d'information sur le médicament. Différents groupes politiques au Sénat ont par ailleurs fait appel fin 2021 et début 2022 à notre expertise concernant différentes propositions de lois en lien avec les médicaments. Par ailleurs, nous avons également été auditionné par l'Institutionnal Review Board de l'Institut Pasteur. À l'étranger, par des parlementaires du Bundestag allemand autour de la résolution transparence et de l'amendement français (février 2020) ou encore par le conseil national éthique et de bio-éthique belge (mars 2021). En mai 2020, en marge de l'Assemblée Mondiale de la Santé, pour les un an de la résolution transparence, nous avons co-organisé avec le Global Health Center du Graduate Institute de Genève un événement autour de la résolution et de ses applications. Nous sommes par ailleurs intervenus à une session du Fair Pricing Forum organisé par l'Organisation Mondiale de la Santé en avril 2021. Le 21 octobre 2021, nous avons participé à un webinaire du Graduate Institute sur la production locale de médicaments essentiels au Brésil et en Europe, et notamment pour présenter les grandes lignes de ce rapport.