

PRÉSIDENCE
DE LA
RÉPUBLIQUE



DOSSIER DE PRESSE

CONSEIL STRATÉGIQUE DES INDUSTRIES DE SANTÉ

Palais de l'Élysée
Lundi 26 octobre 2009

SOMMAIRE

| | |
|--|-------------|
| Rappel de données relatives au secteur | p.2 |
| Les enjeux du Conseil Stratégique des Industries de Santé | p.3 |
| Composition du Conseil Stratégique des Industries de Santé n°4 | p.9 |
| Conseil Stratégique des Industries de Santé n°4 | p.11 |
| Déclaration d'intention des entreprises membres du Conseil Stratégique des Industries de Santé et de l'Etat à développer la recherche partenariale dans le domaine biomédical | p.30 |
| Protocole d'accord relatif au fonds d'investissement dans les biotechnologies de la santé | p.32 |

Rappel de données relatives au secteur

Le secteur du médicament représente en France un chiffre d'affaires de plus de 47 milliards d'euros en 2008, dont 45 % à l'exportation, et des résultats macroéconomiques positifs (contribution de 5,8 % de la valeur ajoutée de l'industrie en 2007 contre 2,1 % en 1990). La France est le premier producteur européen de médicaments avec ses 210 sites, le premier exportateur de médicaments vers le reste de l'Europe et le troisième exportateur mondial derrière l'Allemagne et les USA. Sa balance commerciale est excédentaire de 7,1 milliards d'euros en 2008. Pour la pharmacie, les effectifs globaux, en croissance de 20 % au cours de la dernière décennie sont d'environ 100 000 emplois directs. Si l'on compte l'ensemble de la chaîne du médicament (R&D, production, distribution, commercialisation), ce sont 310 000 personnes qui travaillent indirectement pour l'industrie du médicament. En 15 ans, les effectifs de Recherche et Développement ont été multipliés par deux. C'est aussi une industrie de la connaissance qui est parmi les premières contributrices aux objectifs de l'agenda de Lisbonne : l'industrie pharmaceutique notamment consacre en moyenne 12 % de son CA à la R&D. Les 10 premiers groupes mondiaux consacrent 16 % de leur chiffre d'affaires à la R&D.

L'industrie des technologies médicales représente un CA d'environ 20 milliards d'euros en 2010, et emploie environ 50 000 personnes. Elle représente le 4ème marché mondial. L'innovation est rapide et joue un rôle moteur, notamment en cardiologie.

Un nouveau modèle économique du secteur pharmaceutique est en cours de construction/élaboration qui met en exergue la question du maintien de la production chimique traditionnelle du fait de la chute des brevets et des génériques souvent fabriqué dans des pays à bas coûts de production ainsi que celle du développement d'une production issue des biotechnologies caractérisées par de nouvelles méthodes de recherche et développement et des procédés de production sophistiqués, longs et coûteux. Cette tendance cumulée avec une vigilance accentuée des autorités réglementaires rendent aujourd'hui le secteur moins productif.

Les dépenses de médicament et des technologies médicales tendent chaque année à augmenter sous l'effet de plusieurs facteurs, notamment l'allongement de la durée de vie, le développement et l'amélioration de la prise en charge des pathologies graves et chroniques, les innovations thérapeutiques et l'amélioration de la prise en charge des malades. Cette meilleure satisfaction des besoins médicaux de la population française trouve toutefois ses limites sur le plan budgétaire ce qui conduit à une régulation croissante du marché.

L'ensemble de ces constats laisse présager une mutation structurelle pouvant affecter l'attractivité du territoire national :

- un infléchissement de la croissance annuelle et de la composition des emplois perceptibles depuis 2006 ;
- la fermeture ou la cession de sites industriels ;
- un transfert vers une production issue des biotechnologies génératrice d'emplois très qualifiés nécessitant de nouvelles compétences.

Les enjeux du CSIS

Les industries de santé constituent un secteur stratégique. Elles contribuent à répondre aux enjeux de santé publique, auxquels nos concitoyens sont attachés. Fortement créatrices de valeurs, elles concourent au développement économique de notre pays. Elles sont également porteuses de gisements d'emplois, en particulier dans la recherche-développement et la production. Plus spécifiquement, il apparaît indispensable de soutenir le développement des biotechnologies et biomédicaments, principaux relais de croissance et de création d'emploi du secteur.

C'est pourquoi le Gouvernement et les industriels de la santé, réunis à l'occasion du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) affirment la vocation de notre pays à demeurer plus que jamais un grand pays des sciences du vivant et de la santé. Ils ont décidé d'agir de concert afin de renforcer plus encore la compétitivité de notre pays dans ce domaine.

À l'issue du Conseil stratégique des industries de santé, le Président de la République a pris un ensemble de décisions répondant à trois objectifs majeurs :

- développer les biotechnologies au service des industries de santé et au profit de la santé de la population ;
- développer des partenariats entre secteur public et secteur privé dans la recherche biomédicale afin d'accroître la participation de la France à la recherche et au développement des nouveaux produits de santé ;
- accompagner les mutations industrielles afin de préserver l'outil de production.

1. Créer un fonds d'investissement dans le domaine des biotechnologies de la santé

Pour favoriser le développement du savoir-faire français dans le domaine des biotechnologies en intervenant sur des entreprises qui sont en phase de développement, l'État et des entreprises pharmaceutiques implantées en France ont décidé de créer un fonds d'investissement dédié aux entreprises innovantes de biotechnologies pour la santé (bio-médicaments et plates-formes technologiques). Le montant total de ce fonds sera de plus de 130 M€ et cofinancé par le Fonds stratégique d'investissement (FSI) et par des entreprises pharmaceutiques françaises et internationales qui y seront majoritaires.

Les fonds d'investissement permettent la création et le développement des sociétés de biotechnologie dédiées à la santé.

BioAlliance Pharma en est un bon exemple. Créée en 1997, BioAlliance Pharma SA est une entreprise biopharmaceutique qui conçoit, développe et commercialise des produits innovants dans les spécialités de cancérologie et d'infectiologie, notamment dans les infections opportunistes chez les patients immunodéprimés ou les complications de la chimiothérapie. Une première levée de fonds en février 1999 par du capital-risque a permis de financer la création d'un laboratoire installé dans les locaux de la Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry et d'initier les premiers essais cliniques sur des produits, ainsi que des projets de recherche relatifs à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et à de nouveaux médicaments agissant sur ces cibles. **D'autres levées de fonds en 2000, puis 2003-2004, ont**

fait entrer 27 Millions d'euros de fonds de capital risque dans le capital de la société et permis de mener les essais cliniques sur les produits issus des deux technologies différentes, puis de finaliser un dossier européen pour son nouveau médicament Loramyc® en 2005. Pour faire face au développement de ses essais cliniques et préparer le lancement du Loramyc®, **la Société a placé ses titres sur le marché d'Euronext Paris (compartiment C) en décembre 2005, pour un montant de 30 millions d'euros** (NYSE-EURONEXT : BIO). Plus récemment, la Société a **effectué en juillet 2007 une levée de fonds par voie de placement privé, dont le produit brut s'est élevé à 40 millions d'euros**. Sans le recours à des fonds d'investissement, la société n'aurait pu se développer.

2. Renforcer la politique de l'emploi et de la formation

Les industries de santé sont confrontées à des mutations économiques, technologiques et réglementaires qui vont peser sur leurs organisations et sur l'emploi. Ces évolutions peuvent concerner les personnels de R&D, de production ou de marketing/ventes. Le CSIS souhaite la mise en œuvre de l'étude confiée au professeur Manuel Tunon de Lara, président de l'Université de Bordeaux II, sur l'offre de formation. Cette étude, menée en partenariat avec les acteurs, dans une logique de gestion prospective des emplois et des compétences permettra de créer trois à cinq pôles d'excellence de formation en bio-santé et un centre de ressources virtuel des métiers des industries de santé.

Aussi, afin de renforcer la position française dans le contexte de compétition mondiale, de préparer les métiers et les talents du futur et de rechercher l'excellence dans la formation des jeunes, il est nécessaire d'améliorer la visibilité sur l'offre de formation « santé » en France et à l'international, de professionnaliser les cursus de formation et de favoriser le développement de réseaux entre les facultés et les grandes écoles pour faire intervenir les meilleurs enseignants-chercheurs dans chaque établissement. A titre d'exemple, l'université Joseph Fourier de Grenoble vient de créer une école des biotechnologies.

3. Dynamisation de la collecte du renseignement et la répression des trafics de contrefaçons de médicaments

La France va dynamiser son dispositif de collecte du renseignement et de répression des trafics de contrefaçons de médicaments en liaison avec les autres Etats membres.

Un réseau de correspondants au sein des entreprises permettra de faire remonter en temps réel les informations permettant d'orienter directement les contrôles dans les ports, aéroports et sur l'internet, ainsi que les enquêtes judiciaires visant au démantèlement des filières de fraude organisée. Les capacités de détection et de saisie dans les colis postaux seront amplifiées. Le SNDJ (service national de douane judiciaire) verra sa capacité d'investigation et d'intervention renforcée par le rattachement de médecins et d'inspecteurs de la pharmacie.

La contrefaçon de médicaments et de dispositifs médicaux est une menace tant pour la santé publique que pour l'économie et l'image du secteur (10 % des médicaments dans le monde sont contrefaits). En 2008, la douane française a saisi 880 000

contrefaçons de médicaments (+ 41 % par rapport à 2007). La qualité du système de distribution français protège notre pays mais il ne faut pas sous-estimer l'internet comme portail d'entrée de ces contrefaçons. En effet, selon l'Organisation mondiale de la santé, 50 % des ventes illégales effectuées sur internet sont des contrefaçons. Les services de contrôle des échanges de marchandises des différents Etats membres doivent travailler ensemble dans une optique de défense opérationnelle des consommateurs et de l'industrie.

4. Doubler la recherche partenariale dans le domaine biomédical à 3 ans

De façon à soutenir l'innovation en santé, qui se nourrit de plus en plus des collaborations entre les industriels et les laboratoires de recherche, académiques et privés, les industriels s'engagent à doubler leurs investissements dans ces partenariats soit un **montant annuel de 62.5 M€ en 2012** destinés à la recherche partenariale en Sciences de la vie et de la Santé. Les pouvoirs publics s'engagent à poursuivre la simplification de l'organisation de la recherche en Sciences de la Vie et de la Santé et à maintenir leur effort de soutien public aux projets de recherche partenariale dans le domaine de la santé.

Un exemple emblématique de ce type de pratiques, qu'il convient de développer, reste celui de Taxotere®, découvert initialement par le Professeur Pierre Potier au CNRS puis développé grâce à un partenariat avec un grand laboratoire pharmaceutique. Ce partenariat a permis de mettre à disposition TAXOTERE qui, grâce à un développement clinique continu, contribue depuis 1996 à l'amélioration de la prise en charge des cancers les plus fréquents. Les revenus générés par ce médicament ont également contribué à l'équilibre financier du CNRS. Le laboratoire pharmaceutique a, lui aussi, acquis un savoir faire de recherche en oncologie qui se poursuit aujourd'hui. C'est **ce cercle vertueux** qu'il convient de favoriser pour les produits de santé du futur.

5. Faire de l'Alliance nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé un interlocuteur privilégié des industriels

Afin de renforcer l'attractivité et les partenariats entre la recherche publique et les industries de santé, l'état décide une série de mesures pour rendre le dispositif de recherche plus réactif et apte à mettre en place des partenariats stratégiques entre les industries de santé et les membres de l'Alliance nationale pour les Sciences de la vie et de la Santé, avec un mandataire unique.

L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé regroupe aujourd'hui les principales institutions de recherche françaises impliquées dans ce domaine (Inserm, CNRS, CEA, Inra, Institut Pasteur, Inria, IRD, Conférence des présidents d'université, conférence de directeurs généraux de CHU). Cette structuration de la recherche publique constitue une opportunité pour l'établissement de partenariats stratégiques avec les industries de santé. Les dispositions réglementaires récentes permettent une simplification dans la gestion de la propriété intellectuelle entre universités et organismes de recherche. Elles doivent être complétées par une simplification de mandats de représentation, de négociation et de gestion des partenariats entre acteurs de la recherche.

6. Accélérer le développement de la bio-production

Afin de concourir au développement des biotechnologies en France, l'État souhaite favoriser l'émergence de sites de classe mondiale permettant à des entreprises innovantes de démarrer leur bio-production pour les essais cliniques, puis pour les lots commerciaux. La disponibilité de prestations d'encadrement et de formation permettra de favoriser leur développement. L'État a décidé d'accompagner l'ouverture de ces sites aux petites et moyennes entreprises de biotechnologie en s'appuyant sur les appels à projets des pôles de compétitivité biomédicaux, dans le cadre du fonds unique interministériel (FUI), qui concentre l'ensemble des aides de l'état aux projets de pôles de compétitivité.

La France, premier pays producteur de médicaments en Europe, est très présente dans la production de certains produits de biotechnologie (vaccins, insulines...) mais quasiment absente dans d'autres segments en fort développement. La production est principalement localisée en Europe (Allemagne, Royaume-Uni, Irlande), en Asie (Chine, Singapour), en Israël et aux États-Unis. Le retard français est plus dû à un déficit d'organisation qu'à une carence industrielle.

A titre d'exemple : **plus de 50 % des nouveaux médicaments actuellement en développement sont issus des biotechnologies.** Au niveau mondial, près de 500 anticorps monoclonaux sont en cours de développement par plus de 200 entreprises. Environ 180 de ces anticorps sont en essais cliniques. La majorité des entreprises positionnées sur les anticorps monoclonaux ont augmenté leur nombre d'anticorps en développement depuis 2005.

7. Ouvrir le capital de la filiale biotechnologie du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

Le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) est une société anonyme dont le capital est détenu à 100 % par l'Etat. Il est le numéro un en France dans le domaine des médicaments hospitaliers dérivés du plasma. Il achète le plasma français à l'Etablissement français du sang, qui a l'obligation de lui céder l'intégralité du plasma qu'il collecte à un tarif réglementé et il lui incombe d'approvisionner prioritairement les établissements de santé français en médicaments issus du plasma. Afin de poursuivre son développement dans le domaine des anticorps monoclonaux, le LFB recherchera des financements externes, notamment par recours à l'ouverture du capital de sa filiale biotechnologique à des partenaires industriels ou financiers. Celle-ci pourrait intervenir dès 2010. En outre, le Gouvernement se félicite que le LFB et Sanofi-Aventis se soient rapprochés pour étudier les modalités d'une coopération industrielle dans le domaine des biotechnologies qui pourrait participer à la structuration du tissu de la bio production française.

Le Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB), créé par la loi du 4 janvier 1993 sur la sécurité en matière de transfusion sanguine et de bio médicament, est depuis 2005 une société anonyme dont le capital est détenu à 100% par l'Etat.

8. Inciter l'activité de fabrication de spécialités pharmaceutiques

Pour permettre le maintien sur le territoire européen d'établissements pharmaceutiques de sous-traitance fabriquant des spécialités pharmaceutiques, notamment des médicaments génériques, seront encouragés les accords entre entreprises pharmaceutiques, titulaires de droits de propriété intellectuelle sur une spécialité, et sous-traitants. Ces entreprises pharmaceutiques pourront autoriser des établissements sous-traitants spécialisés à commencer les opérations de fabrication avant l'expiration des droits attachés à la spécialité princeps de référence.

Aujourd'hui une boîte de médicaments sur cinq vendues en France contient un médicament générique. Ce chiffre va augmenter au cours des années à venir. Or cette activité de fabrication et de sous-traitance est de plus en plus souvent effectuée par des entreprises situées hors du territoire national. Cette situation tient en partie à la divergence des droits nationaux relatifs à l'objet et l'étendue de la notion d'acte de contrefaçon ; les dispositions que la France va mettre en place faciliteront la reprise sous forme de médicaments génériques fabriqués en France de spécialités arrivant en fin de leur période de protection par des brevets. Près de 5 000 emplois sont potentiellement menacés dans les prochaines années si ces productions quittaient notre pays.

9. Améliorer le suivi des ventes de médicaments à l'exportation

L'État conforte la pratique, pour les médicaments destinés à l'exportation, de prix différents de ceux qui résultent de la réglementation française des prix en France. Soucieux de la sécurité sanitaire, il proposera un dispositif qui améliorera la traçabilité des échanges transfrontaliers.

La sécurité sanitaire rend nécessaire un suivi des opérateurs intermédiaires désireux de bénéficier du droit à la libre circulation du médicament pour éviter les possibilités d'écoulement de contrefaçon à cette occasion. Cette mesure peut rendre ce négoce moins lucratif et améliorer le suivi des médicaments par une connaissance plus précise de la destination des spécialités vendues

10. Développer les outils liés à l'épidémiologie

Afin de concilier les exigences de santé publique et les besoins de l'industrie, tant dans le domaine de la recherche que dans celui de la prise en charge des malades, le CSIS décide d'un ensemble de mesures destinées à contribuer au développement d'outils performants d'épidémiologie (étude de l'incidence, de la répartition, du contrôle et de la prévention des maladies dans la population).

A partir des observations cliniques ou des études de répartition d'une maladie (par exemple un cancer) dans une région, on peut formuler des hypothèses de relation entre une cause et cette maladie. La vérification épidémiologique est basée sur la notion de risque relatif d'une population exposée à un facteur supposé favorisant, par rapport à une population non exposée. Ce sont des études analytiques qui permettent d'évaluer ce risque relatif. Il en existe trois types : les études de cohortes, les études cas-témoins et les études expérimentales ou essais. La pharmaco-épidémiologie est une discipline mettant en application les méthodes et/ou le

raisonnement épidémiologique pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'efficacité, le risque, le bénéfice et l'usage des médicaments en vie réelle.

Un exemple récent est celui de l'étude PAQUID, qui a permis des avancées dans la connaissance de la maladie d'Alzheimer. Elle a été une des premières études européennes qui a permis une estimation de l'incidence de la démence à partir d'un échantillon de 3 777 personnes issues de la population générale en France. Durant les cinq premières années de suivi, 190 incidents de démence ont été diagnostiqués, dont 140 maladies d'Alzheimer. Au cours des 10 ans de suivi, 437 incidents de démence ont été identifiés, dont 302 sujets atteints de maladie d'Alzheimer.

11. Améliorer l'accès aux thérapeutiques

Certaines dispositions réglementaires altèrent la compétitivité des entreprises des industries de santé dans les processus d'accès au marché. Le CSIS propose différentes mesures de simplification administrative pour améliorer les situations concernées.

Deux mesures seront mise en place dans les prochains mois.

La première vise les dispositifs médicaux innovants les plus performants (amélioration du service attendu élevée, de niveau I et II), pour lesquels l'objectif sera d'atteindre dans les deux ans, un délai d'inscription maximum de 180 jours, après l'avis de la CNEDIMTS, des actes associés à ces dispositifs.

La seconde consiste à prendre les mesures réglementaires qui permettront de développer la communication grand public pour les médicaments de médication officinale.

Composition du conseil stratégique des industries de santé lors de sa réunion du 26 octobre 2009

- Madame Christine LAGARDE, Ministre de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi
- Madame Valérie PECRESSE, Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche
- Madame Roselyne BACHELOT-NARQUIN, Ministre de la Santé et des Sports
- Monsieur Christian ESTROSI, Ministre auprès du ministre de l'économie, de l'industrie et de l'emploi, chargé de l'industrie

Industriels :

- Monsieur Jean-Luc BELINGARD, Président d'IPSEN
- Madame Dominique COSTANTINI, Présidente de BIO-ALLIANCE PHARMA
- Monsieur Chris VIEHBACHER, Directeur Général de SANOFI-AVENTIS
- Monsieur Yasuchika HASEGAWA, représenté par M. Yves L'EPINE, Président de Takeda France
- Monsieur Jeffrey B. KINDLER, CEO de PFIZER, représenté par M. Olivier BRANDICOURT, Président de Primary Care monde.
- Monsieur John LECHLEITER, CEO de ELI LILLY and Company
- Monsieur Vincent A. FORLENZA, Président de BECTON DICKINSON
- Monsieur Alain MERIEUX, Président de BIOMERIEUX
- Monsieur Severin SCHWAN, représenté par M. Bill BURNS, CEO de la Division Roche Pharmaceuticals de ROCHE
- Monsieur Jacques SERVIER, Président du Groupe SERVIER
- Monsieur Daniel VASELLA, représenté par M. Eric CORNUT, Président Europe de Novartis Pharma
- Monsieur Andrew WITTY, CEO de GlaxoSmithKline (GSK), représenté par M. Eddie GRAY, Président de GSK Europe
- Monsieur André-Michel BALLESTER, CEO de Sorin Group

Instituts de recherche :

- Madame Catherine BRECHIGNAC, présidente du CNRS
- Monsieur André SYROTA, PDG de l'INSERM
- Professeur Yves AGID, Institut du cerveau et de la moelle (ICM).
- Monsieur Bernard MEUNIER, Président Directeur Général de PALUMED

Invités :

- Monsieur David APPIA, Président de l'Agence Française pour les Investissements Internationaux
- Monsieur Christian LAJOUX, Président du LEEM (Les Entreprises du Médicament)
- Monsieur Christian SEUX, Président du SNITEM (Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales)
- Monsieur Noël RENAUDIN, Président du Comité Économique des Produits de Santé
- Monsieur Jean-François DEHECQ, Président du Comité d'Orientation du FSI

CONSEIL STRATEGIQUE DES INDUSTRIES DE SANTE n°4

26 octobre 2009

Rappel des avancées obtenues lors des précédents CSIS

Ce conseil de haut niveau, dont les deux premières réunions ont été présidées par le Premier ministre, réuni les ministres en charge de l'économie, de l'industrie, de la recherche, de la santé et les dirigeants de six entreprises (BMS, GSK, Ipsen, Sanofi-Aventis, Serono, Takeda). Il s'était donné comme mission immédiate de préparer des plans d'action opérationnels avec notamment trois priorités :

- L'innovation : lien avec la recherche publique, développement de la recherche clinique en CHU, soutien aux biotechnologies ;
- La régulation du secteur : impact de la politique des prix et des volumes sur l'industrie, délais des administrations, développement des génériques ;
- La fiscalité.

A l'issue des trois premières réunions du CSIS (29 septembre 2004, 25 avril 2005 et 5 février 2007), des mesures immédiates ont été annoncées. Elles concernent, outre l'adoption par tous les partenaires d'une vision commune des enjeux stratégiques des industries de santé, des aspects relatifs à l'innovation, au soutien aux essais cliniques et à la régulation du secteur des industries de santé.

CSIS 1 : Cette première réunion a permis la création du réseau Innovation Biotechnologies (RIB) qui a été par la suite repris par l'ANR, et le lancement de l'appel à projets « Emergence et maturation des projets à fort potentiel en biotechnologie », également géré actuellement par l'ANR. Le caractère stratégique des industries de santé a été affirmé au plus haut niveau de l'Etat, ce qui a eu un fort impact dans ce secteur souvent considéré par l'Etat comme source de dépenses et non pas comme un secteur porteur d'investissements.

CSIS 2 : Une « vision commune » des enjeux stratégiques du secteur a été actée. Des orientations et décisions opérationnelles ont été décidées et mises en œuvre :

- le développement de l'attractivité de la France pour la recherche et la production pharmaceutique : le comité économique des produits de santé tiens compte, dans les calculs de répartition des remises de toute nature, conventionnelle ou non, de la présence industrielle de chaque laboratoire en Europe et particulièrement de ses activités de Recherche et Développement. Ce dispositif a été mis en œuvre (« crédits CSIS ») effectivement dès 2005 ;
- le réseau de collection d'échantillons biologiques s'est matérialisé par un appel à projets de l'ANR pour aider à la professionnalisation des réseaux de Centres de ressources biologiques (CRB) ;
- le développement de l'attractivité de la France pour réaliser des études et essais cliniques, notamment par la création d'un centre de gestion des essais des produits de santé au sein des CHU (CeNGEPS) doté d'un budget de 9 M€ par an (par création d'une taxe affectée) ;

- l'incitation au développement des médicaments pédiatriques et les formes pédiatriques des médicaments déjà mis sur le marché pour les adultes en ligne avec la directive européenne. Cette incitation a également été incluse dans l'accord cadre Etat/industrie.

CSIS 3 : Des engagements ont été pris et mis en œuvre :

- le doublement du plafond du crédit impôt recherche souhaité par le CSIS est devenu sans objet avec la refonte massive survenue en 2008 ;
- le soutien au lancement de la plate-forme technologique européenne IMI (Initiative médicaments innovants) a été couronné de succès avec trois programmes coordonnés par des Français (portant sur la maladie d'Alzheimer, sur la pharmacovigilance et sur les bio-marqueurs) ;
- protection de l'innovation par le respect de la propriété intellectuelle (insertion d'un article dans l'accord cadre Etat/Industrie, transposition de la directive européenne sur la contrefaçon) ;
- extension de la procédure de « dépôt de prix » aux médicaments de progrès incrémental (ASMR IV), cette mesure figure désormais dans l'accord-cadre Etat – industrie ;
- développement des partenariats entre l'Etat et les industries de santé pour prévenir et traiter efficacement les situations de crise sanitaire a été mis en place notamment pour le risque de pandémie de grippe A H5/N1.

Liste des thèmes et des mesures du CSIS n°4

1. Fonds d'investissement dans le domaine des biotechnologies de la santé
2. Politique de l'emploi et de la formation
3. Dynamisation de la collecte du renseignement et répression des trafics de contrefaçons de médicaments
4. Augmenter la recherche partenariale dans le domaine biomédical
5. L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé interlocuteur des industriels
6. Développement de la bio-production
7. Ouvrir le capital de la filiale biotechnologique du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
8. Mécanisme incitatif destiné à l'activité de fabrication de spécialités pharmaceutiques
9. Déclaration des ventes à l'exportation et territorialité des prix nationaux
10. Développer l'épidémiologie en France
11. Améliorer l'accès aux thérapeutiques

1. Création d'un fonds d'investissement dans le domaine des biotechnologies de la santé

Pour favoriser le développement du savoir-faire français dans le domaine des biotechnologies en intervenant sur des entreprises qui sont en phase de développement, l'État et la plupart des entreprises de pharmacie implantées en France ont décidé de créer un fonds d'investissement dédié aux entreprises innovantes de biotechnologie pour la santé (bio-médicaments et plates-formes technologiques). Le montant total de ce fonds sera supérieur à 100 M€ et cofinancé par le Fonds stratégique d'investissement (FSI) et par des entreprises pharmaceutiques françaises et internationales.

Le contexte et les enjeux

La France compte environ 400 entreprises de biotechnologies de la santé. Elles représentent environ 20 000 emplois et constituent une source majeure d'innovations pour l'industrie pharmaceutique. Le développement d'un tissu d'entreprises de biotechnologie offrant soit des produits soit des services pour la R&D est en effet un élément d'attractivité majeur et durable pour l'implantation et le maintien des industries de santé en France – 100 000 emplois directs. Entreprises de haute technologie, leur développement nécessite des investissements importants. En France, en 2007, ils ont représenté 700 M€, dont 200 M€ en capital risque et 500 M€ sur le marché boursier. La crise actuelle a très fortement réduit les levées de fonds en bourse et commence à toucher le capital risque : le déficit d'investissement peut être estimé entre 300 M€ et 600 M€ pour l'année 2008. Avec un impact particulièrement important sur les entreprises en phase de première levée de fonds, les capitaux-risqueurs se concentrant sur leurs investissements déjà en portefeuille. Une intervention de l'Etat est nécessaire pour relancer les investissements dans ces entreprises, favoriser leur développement et empêcher des prédatations d'entreprises d'intérêt stratégique.

La mesure

Le fonds aura pour mission de réaliser des investissements de l'ordre de 5 M€ à 10 M€, y compris en position de fonds leader, même si sa participation doit rester minoritaire dans le capital des sociétés. Il suivra ses investissements jusqu'à l'introduction en bourse ou la cession de la société. Il interviendra aux conditions du marché pour ce qui concerne la valorisation des entreprises et la dilution des fondateurs.

Constitué dans le cadre d'un partenariat entre les entreprises pharmaceutiques françaises et internationales et l'Etat sous la forme d'un apport du Fonds stratégique d'investissement (FSI), doté de plus de 130 M€, le Fonds interviendra sur le segment du capital risque, dans le domaine de la santé humaine et notamment de la

biopharmacie. Il s'adressera à des PME impliquées directement ou indirectement dans le développement de produits innovants en santé et sciences de la vie.

Le Fonds réalisera ses investissements en direct dans les sociétés, seul ou en co-investissement.

Les engagements réciproques

Les modalités de gouvernance ont été établies en partenariat entre le FSI et les industriels en vue de la signature de l'acte de création du Fonds lors de la réunion du CSIS.

2. Politique de l'emploi et de la formation

Les industries de santé sont confrontées à des mutations économiques, technologiques et réglementaires qui vont peser sur leurs organisations et sur l'emploi. Ces évolutions peuvent concerner les personnels de R&D, de production ou de marketing/ventes. Le CSIS souhaite la mise en œuvre de l'étude confiée au professeur Manuel Tunon de Lara, président de l'Université de Bordeaux II, sur l'offre de formation. Cette étude, menée en partenariat avec les acteurs, dans une logique de gestion prospective des emplois et des compétences permettra de créer trois à cinq pôles d'excellence de formation en bio-santé et un centre de ressources virtuel des métiers des industries de santé.

Le contexte et les enjeux

Le secteur des industries de santé connaît d'importantes mutations qui exigent des compétences nouvelles à un moment où l'insertion professionnelle des jeunes est de plus en plus difficile.

L'État doit apporter son soutien à une gestion anticipatrice de l'emploi et une préparation des métiers et des talents de demain par la mise en place d'actions appréhendant les évolutions qualitatives et quantitatives de l'emploi, de formations relatives aux compétences attendues et de mesures de soutien à la mobilité professionnelle des salariés.

La qualité de la formation française dans les sciences de la vie et de la santé est reconnue, elle doit être soutenue. Cependant, l'adaptation des formations au marché du travail nécessite de décloisonner les formations afin de favoriser les approches multidisciplinaires. Pour l'acquisition de ces multiples compétences, des plateformes de recherche et de formation sont nécessaires. Elles réuniront des

laboratoires de recherche de haut niveau, des infrastructures et équipements ainsi que des grandes et petites entreprises dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. Cette organisation renforcera la position française dans la compétition mondiale.

La préparation des métiers et des talents du futur nécessite de rapprocher entreprises et universités et d'améliorer la visibilité sur l'offre de formation.

Les mesures

- Poursuivre, en partenariat avec les acteurs, le diagnostic des formations académiques et professionnelles (formations initiales et formations tout au long de la vie) et anticiper les besoins en emplois, les nécessités de reconversion et identifier les nouveaux métiers.
- Encourager la création et le développement de groupements d'employeurs dans les bassins d'emploi biotechnologique, permettant aux entreprises de partager du personnel expérimenté et de disposer au plus tôt des compétences critiques nécessaires à leur développement.
- Développer la formation en alternance et soutenir les expérimentations telles que l'école des biotechnologies de Grenoble, ou le cursus alterné à l'université de Bordeaux II.
- Faire émerger trois à cinq plates-formes de formation multidisciplinaires autour d'un tissu industriel, académique et santé
- Créer un « Centre de ressources ou institut virtuel des métiers des industries de la santé », constituant une référence nationale dans le domaine des industries des sciences du vivant pour améliorer la lisibilité des formations et la visibilité sur les besoins des industriels.

Les engagements réciproques

L'État et les industriels, à l'issue des conclusions de la mission confiée par Valérie Pécresse au Professeur Manuel Tunon de Lara, président de l'Université de Bordeaux II, s'engagent à organiser la mise en œuvre de ses préconisations, en particulier la mise en place du centre de ressources virtuel des métiers.

L'État et les industriels s'engagent à cofinancer le centre de ressources virtuel des métiers des sciences de la vie et de la santé.

L'État et les industriels identifieront les plates-formes de formation et définiront les objectifs et moyens communs de formation et les modalités de conventionnement.

3. Dynamisation de la collecte du renseignement et répression des trafics de contrefaçons de médicaments

| |
|--|
| <p>La France va dynamiser son dispositif de collecte du renseignement et de répression des trafics de contrefaçons de médicaments en liaison avec les autres Etats membres.</p> |
|--|

Un réseau de correspondants au sein des entreprises permettra de faire remonter en temps réel les informations permettant d'orienter directement les contrôles dans les ports, aéroports et sur l'internet, ainsi que les enquêtes judiciaires visant au démantèlement des filières de fraude organisée. Les capacités de détection et de saisie dans les colis postaux seront amplifiées. Le SNDJ (service national de douane judiciaire) verra sa capacité d'investigation et d'intervention renforcée par le rattachement de médecins et d'inspecteurs de la pharmacie.

Contexte et enjeu

La contrefaçon de médicaments et de dispositifs médicaux est une menace tant pour la santé publique que pour l'économie et l'image du secteur (10 % des médicaments dans le monde sont contrefaits). En 2008, la douane française a saisi 880 000 contrefaçons de médicaments (+ 41 % par rapport à 2007). La qualité du système de distribution français protège notre pays mais il ne faut pas sous-estimer l'internet comme portail d'entrée de ces contrefaçons. En effet, selon l'Organisation mondiale de la santé, 50 % des ventes illégales effectuées sur internet sont des contrefaçons. Les services de contrôle des échanges de marchandises des différents Etats membres doivent travailler ensemble dans une optique de défense opérationnelle des consommateurs et de l'industrie.

Les mesures

Pour améliorer la lutte contre la contrefaçon, il convient de développer la coopération opérationnelle entre l'industrie du médicament et la direction du renseignement douanier, afin de disposer en temps réel des informations permettant d'orienter les contrôles et les saisies.

Il faut également accroître les capacités de détection des commandes sur l'internet et de contrôle des colis postaux pour intercepter et saisir les contrefaçons de médicaments à leur arrivée sur notre territoire.

Le démantèlement des filières de fraude organisée de contrefaçons de médicaments constituera la mission principale du service national de douane judiciaire, qui verra ses capacités d'investigation renforcées, dans le cadre de la coopération interministérielle.

La douane établira une cartographie des courants de fraudes sur les médicaments contrefaits, afin d'améliorer le contrôle des conteneurs en provenance et à destination des zones les plus sensibles (Afrique, Asie et Moyen-Orient).

S'agissant de fraudes par nature transnationales, la coopération avec les autres Etats membres sera orientée vers l'opérationnel, en liaison avec l'Office de lutte antifraude communautaire.

Les engagements réciproques

- Dans chaque entreprise du secteur pharmaceutique, un « M. contrefaçon » sera chargé de centraliser les informations utiles (lieux de production, circuits, mouvements suspects, lieux de stockage, réseaux de vente ou de distribution, etc.) recueillies par les différents services concernés (juridique, clients, vente, enquêteurs mandatés, etc.) et de les communiquer en temps réel à la Direction

du renseignement douanier, qui mettra en place un guichet spécifique H24 à cet effet (téléphone + internet).

- Les protocoles d'accord et de coopération entre l'industrie pharmaceutique et la Direction du renseignement douaniers seront revus dans le sens d'une plus grande efficacité opérationnelle.
- Les moyens de la douane pour la détection des commandes de contrefaçons de médicaments sur l'internet et pour le contrôle des colis postaux à l'arrivée en France seront renforcés.
- Le SNDJ (service national de douane judiciaire) verra sa capacité d'investigation et d'intervention renforcée par le rattachement de médecins et d'inspecteurs de la pharmacie.
- Les services douaniers, en particulier dans les ports et aéroports, seront mobilisés sur le contrôle des conteneurs susceptibles de transporter des contrefaçons de médicaments.
- Dans le cadre de la formation des magistrats, des modules spécifiques seront introduits pour leur permettre de mieux connaître la contrefaçon et d'en identifier les risques, notamment pour la santé des patients.
- Dès les prochaines semaines, la personne qualifiée, en charge de la mise en œuvre des engagements du CSIS n°4 rencontrera les acteurs concernés et définira les modalités pratiques d'application et d'évaluation de ces mesures, ainsi que leur calendrier.

4. Augmenter la recherche partenariale en France dans le domaine biomédical

De façon à soutenir l'innovation en santé, qui se nourrit de plus en plus des collaborations entre les industriels et les laboratoires de recherche, académiques et privés, les industriels s'engagent à doubler leurs investissements dans ces partenariats soit un montant annuel de 62.5 M€ en 2012 destinés à la recherche partenariale en Sciences de la vie et de la Santé. Les pouvoirs publics s'engagent à poursuivre la simplification de l'organisation de la recherche en Sciences de la Vie et de la Santé et à maintenir leur effort de soutien public aux projets de recherche partenariale dans le domaine de la santé.

Le contexte et les enjeux

Les dix premiers groupes pharmaceutiques mondiaux consacrent 16 % de leur chiffre d'affaires à la R&D : recherche publique et recherche privée sont complémentaires. Pour inciter les grands centres de recherche industriels à puiser dans le vivier de la recherche publique et pour attirer les chercheurs internationaux de l'industrie pharmaceutique et des PME, trois conditions sont indispensables : simplifier les transferts de technologie, soutenir les pôles de compétitivité, augmenter la visibilité de la recherche française et la mobilité des chercheurs. La publication du

décret relatif à la gestion de la propriété intellectuelle¹, est une première étape vers la simplification de la valorisation.

Les mesures

- Poursuivre la simplification de la valorisation (en particulier les phases de négociation des contrats de transfert de propriété industrielle et de technologie).
- Renforcer le soutien aux pôles de compétitivité biomédicaux (coordonner leurs travaux par axe thématique, encourager les grandes entreprises à participer activement à leurs actions en les associant plus intimement à la gouvernance, développer les partenariats entre les industriels du dispositif médical et les pôles de compétitivité,...)
- Favoriser les passerelles public-privé (inciter aux parcours mixtes, développer les programmes de formation à la recherche et au développement industriel du médicament, intégrer les Industries de santé et notamment leurs appels d'offres au portail ARIANE récemment ouvert par l'ANR,...)
- Promouvoir les infrastructures et équipes françaises auprès des centres de décisions internationaux des grands groupes avec les centres de recherche d'excellence.
- Insuffler un nouvel élan pour la recherche clinique en France. En valorisant son image par l'implication des associations de patients et l'information du grand public, en permettant la gestion des contrats d'études réalisées à l'hôpital par des fondations habilitées à recevoir des fonds privés, en renforçant la coordination des Comités de protection des personnes, et en adoptant un cadre réglementaire pour les recherches non interventionnelles (proposition de loi relative aux recherches sur la personne).

Les engagements réciproques

Le montant global de la recherche partenariale réalisée en France sera doublé en trois ans, selon des modalités qui font l'objet de la signature d'un engagement lors de la réunion.

L'État s'engage :

- à poursuivre ses efforts en termes de professionnalisation, de rationalisation et de mutualisation des activités de valorisation et de transfert technologique ;
- à poursuivre son soutien à l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé, à l'ANR et aux pôles de compétitivité, tant pour le fonctionnement de leur structure de gouvernance que pour les projets de R&D ;
- à poursuivre l'effort de réorganisation de la recherche publique notamment au sein de l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé et au sein du système hospitalier, en incluant les industriels dans les travaux de préparation des réformes.

5. Faire de l'Alliance nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé un interlocuteur privilégié des industriels

Afin de renforcer l'attractivité et les partenariats entre la recherche publique et les industries de santé, le CSIS décide une série de mesures pour rendre le dispositif de recherche plus réactif et apte à mettre en place des partenariats stratégiques entre les industries de santé et les membres de l'Alliance nationale pour les Sciences de la vie et de la Santé, avec un mandataire unique.

Le contexte et les enjeux

L'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé regroupe aujourd'hui les principales institutions de recherche françaises impliquées dans ce domaine (Inserm, CNRS, CEA, Inra, Institut Pasteur, Inria, IRD, Conférence des présidents d'université, conférence de directeurs généraux de CHU). Elle offre des capacités nouvelles d'analyse stratégique, de programmation et de visibilité de la recherche, organisée en dix instituts thématiques multi-organismes (ITMO), organes fonctionnels de la coordination des recherches. Les ITMO ont notamment pour objectifs de dresser un état des lieux visible et lisible de la recherche française en sciences de la vie et de la santé afin de disposer de capacités d'analyse stratégique et de programmation nouvelles, et d'améliorer la coordination de la mise en œuvre opérationnelle.

Cette structuration de la recherche publique constitue une opportunité pour l'établissement de partenariats stratégiques avec les industries de santé. Le succès de la journée organisée le 5 juin dernier à l'hôtel de Marigny, en partenariat avec le LIR, montre l'intérêt de cette organisation qui place les questions scientifiques avant les aspects institutionnels. Il en a été de même avec le symposium mené en collaboration avec le Leem Recherche, l'Inserm et la Fondation Alzheimer le 18 septembre 2009. Les contacts établis lors de ces deux réunions montrent une réelle attractivité de la recherche française liée à sa qualité, l'adéquation des thèmes de recherches aux projets de développement industriel, des conditions fiscales favorables (CIR). Un facteur déterminant de compétitivité face à la concurrence internationale sera la réactivité de notre dispositif de recherche et sa capacité à conclure rapidement des partenariats stratégiques avec l'industrie.

Les dispositions réglementaires récentes permettent une simplification dans la gestion de la propriété intellectuelle entre universités et organismes de recherche. Elles doivent être complétées par une simplification de mandats de représentation, de négociation et de gestion des partenariats entre acteurs de la recherche.

Les mesures

Les mesures suivantes sont proposées :

- donner mandat au Président de l'Inserm aux fins de représentation et de gestion de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, notamment pour l'établissement de protocole de partenariats stratégiques entre des industriels et l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé ;
- constituer, sous l'égide de l'ITMO « Technologies pour la santé », un comité de coordination permanent réunissant des membres de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé et leurs cellules de valorisation pour la mise en œuvre et le suivi des partenariats en s'appuyant en particulier sur les pôles de compétitivité ;
- apporter, via ce comité de valorisation, un soutien et une expertise spécifique dans les sciences de la vie et de la santé, à la mise en place et au développement des sociétés régionales de valorisation ;
- compléter la cartographie des laboratoires par grands domaines thématiques déjà initiée par le Leem Recherche, et organiser, en partenariat avec l'industrie, des sessions de « R&D dating » sur le modèle des réunions du 5 juin et du 18 septembre 2009 portant sur les neurosciences ;
- mettre en place un « guichet unique » pour la promotion de la recherche française et la prospection de partenariats stratégiques.

Les engagements réciproques

- les membres de l'Alliance s'engagent à formaliser le mandat de représentation et de gestion confié au président de l'Inserm.
- les industriels des sciences de la vie et de la santé mettront en place une organisation permettant d'interagir avec l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé en intégrant toutes les dimensions des industries de santé (médicaments, dispositifs médicaux, biotechnologies...).

6. Développer la bio-production

Afin de concourir au développement des biotechnologies en France, l'État souhaite favoriser l'émergence de sites de classe mondiale permettant à des entreprises innovantes de démarrer leur bio-production pour les essais cliniques puis pour les lots commerciaux. La disponibilité de prestations d'encadrement et de formation permettra de favoriser leur développement. L'État a décidé d'accompagner l'ouverture de ces sites aux petites et moyennes entreprises de biotechnologie en s'appuyant sur les appels à projets des pôles de compétitivité biomédicaux dans le cadre du fonds unique interministériel (FUI), qui concentre l'ensemble des aides de l'état aux projets de pôles de compétitivité.

Le contexte et les enjeux

Les biotechnologies constituent un vecteur d'innovation essentiel de la filière des sciences de la vie ; elles interviennent aussi bien dans la conception et le développement de médicaments à l'aide de réactifs issus de l'ingénierie génétique et protéique, que dans la production de médicaments issus d'organismes vivants.

Si la France, premier pays producteur de médicaments en Europe, est très présente dans la production de certains produits de biotechnologie (vaccins, insulines...), elle est quasiment absente dans d'autres segments en fort développement. La production est principalement localisée en Europe (Allemagne, Royaume-Uni, Irlande), en Asie (Chine, Singapour), en Israël et aux États-Unis. Le retard français est dû davantage à un déficit d'organisation qu'à une carence industrielle.

La mesure

Créer en France, en s'appuyant sur les pôles de compétitivité compétents en biotechnologie médicale, deux ou trois établissements pharmaceutiques de bio-production ayant la capacité de produire des lots cliniques jusqu'à des lots commerciaux, afin d'accroître la capacité de production européenne pour les besoins mondiaux.

Le promoteur (entreprise ou groupement ad hoc), porteur du projet industriel, devrait participer substantiellement au financement et ouvrir le site aux commandes de façonnage, à l'image du groupe Sanofi-Aventis qui va investir 200 M€ dans le cadre de la restructuration de son site de Vitry sur Seine (Val de Marne).

Les engagements réciproques

Les industriels présents s'engagent à ce que d'autres initiatives de même nature voient le jour.

L'État encouragera le développement de ces sites et leur ouverture aux petites et moyennes sociétés de biotechnologie dans le cadre des appels à projets et des plates-formes d'innovation des pôles de compétitivité. L'État et la Caisse des dépôts ont ainsi lancé conjointement un appel à projets afin d'accélérer la mise en place de plates-formes d'innovation, dès lors qu'elles présentent un intérêt stratégique pour les pôles de compétitivité et que leur émergence correspond à un besoin fort des entreprises. Un montant pouvant aller jusqu'à 35 M€ par an sera alloué par l'État à l'ensemble des projets qui seront retenus. Les sites de bio production peuvent être éligibles à un tel dispositif.

7. Ouvrir le capital de la filiale biotechnologique du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

Le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) est une société anonyme dont le capital est détenu à 100 % par l'Etat. Il est le numéro un en France dans le domaine des médicaments hospitaliers dérivés du plasma. Il achète le plasma français à l'Etablissement français du sang, qui a l'obligation de lui céder l'intégralité du plasma qu'il collecte à un tarif réglementé et il lui incombe d'approvisionner prioritairement les établissements de santé français en médicaments issus du plasma.

Afin de poursuivre son développement dans le domaine des anticorps monoclonaux, le LFB recherchera des financements externes, notamment par recours à l'ouverture du capital de sa filiale biotechnologique à des partenaires industriels ou financiers. Celle-ci pourrait intervenir dès 2010. En outre, le Gouvernement se félicite que le LFB et Sanofi-Aventis se soient rapprochés pour étudier les modalités d'une coopération industrielle dans le domaine des biotechnologies qui pourrait participer à la structuration du tissu de la bio production française.

Le contexte et les enjeux

Le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB), créé par la loi du 4 janvier 1993 sur la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, est depuis 2005 une société anonyme dont le capital est détenu à 100 % par l'Etat.

Le LFB emploie plus de 1 500 collaborateurs dont 300 sont dédiés aux activités de recherche et de développement. Le laboratoire commercialise 19 médicaments qui ont réalisé environ 350 M€ de chiffre d'affaires en 2008 et dispose de deux sites de production en France, l'un à Lille, l'autre aux Ulis en région parisienne.

Le LFB, numéro un en France dans le domaine des médicaments hospitaliers dérivés du plasma, développe, fabrique et commercialise des médicaments indiqués dans la prise en charge de pathologies graves et prescrits pour des indications thérapeutiques majeures tels que les traitements de déficits immunitaires comme l'hémophilie. Il achète le plasma français à l'Etablissement français du sang, qui a l'obligation de lui céder l'intégralité du plasma qu'il collecte à un tarif réglementé. Symétriquement, le LFB assure en France une mission de santé publique puisqu'il lui incombe d'approvisionner prioritairement les établissements de santé français en médicaments issus du plasma.

Le LFB est reconnu internationalement pour son expertise dans ce domaine très spécifique de la fabrication de médicaments dérivés du plasma qui exige éthique et grande maîtrise technologique. Il conduit dans ce domaine d'importants efforts de R&D pour lutter contre des maladies génétiques graves et rares.

Fort de ses compétences scientifiques et techniques reconnues dans le plasma humain, le LFB figure également depuis plusieurs années parmi les premières entreprises françaises dans le secteur des biotechnologies, et s'est positionné sur deux marchés porteurs : celui des anticorps monoclonaux² dans les domaines de l'immunologie et de l'oncologie, et celui des protéines recombinantes³ issues de la transgénèse animale⁴, dont les propriétés sont comparables à celles extraites du plasma.

Ces programmes mobiliseront dans le cadre d'un plan quinquennal d'importants besoins d'investissements et de recherche & développement de l'ordre de 200 M€ à 300 M€ sur la période 2009-2013 jusqu'aux premières commercialisations, après que les autorisations de mise sur le marché des programmes en cours auront été déposées auprès des autorités de régulation.

Les mesures

Dans cette perspective, le LFB recherchera des financements externes, notamment par recours à l'ouverture du capital de sa filiale biotechnologique à des partenaires industriels ou financiers, que pourrait éventuellement compléter un financement public ciblé, par exemple du FSI. L'ouverture du capital de la filiale biotechnologique du LFB pourrait intervenir dès 2010.

En outre, le Gouvernement se félicite que le LFB et Sanofi-Aventis se soient rapprochés pour étudier les modalités d'une coopération industrielle dans le domaine des biotechnologies qui pourrait participer à la structuration du tissu de la bioproduction française.

Les engagements

L'Etat autorise l'ouverture du capital de la filiale biotechnologique du Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies

² Anticorps monoclonaux : anticorps produits en laboratoire qui visent un antigène spécifique

³ Produits recombinants : un produit recombinant ne provient pas du plasma humain mais est obtenu par génie génétique.

⁴ Transgénèse animale : production de médicaments à partir de protéines issues du lait d'animaux génétiquement modifiés (i.e. chèvres).

8. Mutations industrielles - Mécanisme incitatif destiné à l'activité de fabrication de spécialités pharmaceutiques

Pour permettre le maintien sur le territoire européen d'établissements pharmaceutiques de sous-traitance fabriquant des spécialités pharmaceutiques, notamment des médicaments génériques, les accords entre entreprises pharmaceutiques, titulaires de droit de propriété intellectuelle sur une spécialité et sous-traitants seront encouragés. Ces entreprises pharmaceutiques pourront autoriser des établissements sous-traitants spécialisés à commencer les opérations de fabrication avant l'expiration des droits attachés à la spécialité princeps de référence.

Le contexte et les enjeux

Aujourd'hui en France, une boîte de médicaments sur cinq contient un médicament générique. Ce chiffre va augmenter au cours des années à venir. Pourtant cette activité de fabrication et de sous-traitance est de plus en plus souvent effectuée par des entreprises situées dans d'autres pays...

Ces délocalisations sont en partie dues à la divergence des droits nationaux relatifs à l'objet et à l'étendue de la notion d'acte de contrefaçon, certains Etats autorisant la fabrication des médicaments génériques avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle protégeant le médicament princeps. Si ces productions quittaient notre pays, près de 5 000 emplois seraient menacés.

La mesure

Les laboratoires pharmaceutiques titulaires de droit de propriété intellectuelle sur une spécialité princeps pourront, sur la base du volontariat, octroyer à des établissements pharmaceutiques de fabrication sous-traitants, le droit de commencer les opérations de fabrication avant l'expiration des droits attachés à la spécialité princeps de référence. Les fabricants sous-traitants pourront libérer les lots fabriqués 48 heures avant l'expiration des droits du laboratoire princeps et pourront donc livrer leurs donneurs d'ordre de façon immédiate, dès l'expiration des droits.

Les engagements réciproques

Les conditions, procédures et modalités d'application de ce principe seront définies dans un avenant à l'accord-cadre « État-industrie »

9. Déclaration des ventes à l'exportation et territorialité des prix nationaux

L'État conforte la pratique, pour les médicaments destinés à l'exportation, des prix différents de ceux qui résultent de la réglementation des prix en France. Soucieux de la sécurité sanitaire, il proposera un dispositif qui améliorera l'identification des échanges transfrontaliers.

Le contexte et les enjeux

La sécurité sanitaire rend nécessaire un suivi des opérateurs intermédiaires désireux de bénéficier du droit à la libre circulation du médicament. Récemment, les possibilités d'écoulement de contrefaçon à cette occasion et les risques de rupture de stock dans les pays à bas prix ont conduit les autorités communautaires et nationales à considérer comme légitimes des mesures d'organisation ou de contingentement de la distribution ne portant pas atteinte au droit d'exportation parallèle.

Cette mesure peut améliorer le suivi des médicaments par une connaissance plus précise de la destination des spécialités vendues, déclarée par les grossistes, et augmenterait la sécurité sanitaire.

La mesure

Dans le respect des règles européennes de concurrence, une modification législative au Code de la santé publique sera proposée au Parlement de façon à autoriser la pratique, pour les ventes destinées à l'exportation, de prix des médicaments supérieurs à ceux qui résultent de la réglementation des prix.

Les engagements réciproques

La réglementation nationale des prix ne s'appliquera plus qu'aux ventes destinées au marché national.

Elle sera complétée par un engagement des industriels et des grossistes à prendre toutes les mesures pour garantir l'approvisionnement du marché français et l'identification des échanges transfrontaliers.

10. Développer l'épidémiologie en France

Afin de concilier les exigences de santé publique et les besoins de l'industrie, tant dans le domaine de la recherche que dans celui de la prise en charge des malades, le CSIS décide d'un ensemble de mesures destinées à contribuer au développement d'outils performants d'épidémiologie.

Le contexte et les enjeux

L'épidémiologie permet d'observer les populations, les maladies, de générer des hypothèses sur les déterminants de l'état de santé et l'évolution des pathologies. Elle constitue non seulement un socle de recherche fondamentale qui ouvre de nouvelles voies de développement vers des thérapies mieux adaptées aux individus mais aussi un élément d'éclairage utile aux prises de décisions politiques en santé et à l'optimisation de la prise en charge rationnelle des malades. Elle est de plus en plus indispensable à la recherche clinique en permettant de cibler les recrutements des patients dans les essais et d'identifier les patients à risque, tant dans le domaine du médicament que dans celui des dispositifs médicaux.

En France, la mise en place d'outils performants et pérennes est un accélérateur du développement des connaissances, de l'expertise et des partenariats dans ce domaine. Les formations en épidémiologie existent (Paris, Bordeaux, Nancy) mais elles sont insuffisamment promues, notamment auprès des étudiants non médecins, et doivent améliorer leur visibilité au niveau international.

Les mesures

Cinq mesures sont proposées :

- créer un portail décrivant le contenu des bases de données de santé et cohortes existantes, privées et publiques (nature des données, coordonnées des détenteurs, conditions d'accès) dans le respect des dispositions législatives et réglementaires en vigueur, notamment en matière de propriété intellectuelle et de protection des données. L'accès à ces bases de données permettra de réaliser des analyses spécifiques permettant de mieux définir les populations cibles pour des médicaments, ainsi que les risques liés à leur utilisation (l'analyse d'une cohorte spécifique a ainsi permis de définir les femmes les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-ostéoporotique ; une cohorte de grands prématurés a permis d'étudier les conséquences à long terme de l'utilisation des analgésiques,...) ;
- définir des modalités de gestion, un mode de financement et des règles harmonisées d'accès aux différentes bases de données sur la santé. La base de données des assurés sociaux qui comportent des informations sur les consommateurs de soins et de médicaments ainsi que des données sur les pathologies à travers les hospitalisations et les maladies de longue durée, est

particulièrement intéressante. Il s'agit d'une base de données unique en Europe permettant de réaliser des études de pharmaco-épidémiologie. L'encadrement de l'accès à cette base de données à des fins épidémiologiques devra être défini. ;

- développer un ou plusieurs observatoires épidémiologiques généralistes et créer de nouveaux systèmes d'observation de longue durée. L'accès aux bases de données existantes ne permet pas de répondre à toutes les questions qui se posent concernant les nouveaux médicaments, notamment concernant leur usage, leur efficacité et leurs effets secondaires (la base de données de la CNAMTS ne comporte pas d'information sur la pathologie en dehors de l'hospitalisation). Il est donc nécessaire de mettre en place un ou plusieurs observatoires en s'appuyant en particulier sur les projets de cohorte existants comme la cohorte Constances qui envisage de suivre 200 000 assurés sociaux ;
- dresser une cartographie des formations existantes en épidémiologie et promouvoir les actions nécessaires à la couverture des besoins ;
- sécuriser l'éligibilité au crédit d'impôt recherche (CIR) des études épidémiologiques, hors celles exigées par les pouvoirs publics et ayant un caractère obligatoire pour lesquelles le CIR ne présente aucun caractère incitatif.

Les engagements réciproques

- L'État met en place le portail « Épidémiologie France » dans le cadre de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé.
- Les industriels s'engagent à participer, y compris financièrement, aux partenariats qui permettront de mettre en place les grandes cohortes et les observatoires.
- L'animation du développement d'observatoires épidémiologiques sera confiée à l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé.
- La cartographie des formations en épidémiologie sera réalisée par l'École des hautes études en santé publique (EHESP) en coopération avec les écoles doctorales des universités.
- L'État formalisera les règles d'éligibilité au crédit d'impôt recherche (CIR) des études épidémiologiques au travers d'une procédure de rescrit.

11. Améliorer l'accès aux thérapeutiques

Certaines dispositions réglementaires ont été identifiées qui altèrent la compétitivité des entreprises des industries de santé dans les processus d'accès au marché. Il est proposé diverses mesures administratives pour améliorer les situations concernées.

Le contexte et les enjeux

Le CSIS entend améliorer la lisibilité des politiques conduites dans les domaines de l'évaluation des technologies médicales et de l'automédication. Deux mesures sont envisagées.

1. Encadrer les délais d'inscription au remboursement des actes liés à un dispositif médical

Bien que la loi de financement de la sécurité sociale pour 2009 ait créé à titre dérogatoire, une nouvelle mesure permettant de financer la prise en charge d'un produit, d'une prestation ou d'un acte innovant, dans le cadre d'une étude visant à obtenir des données complémentaires et dans l'attente d'une décision de prise en charge pérenne ; il s'avère nécessaire d'encadrer les délais d'inscription au remboursement d'actes, liés à des dispositifs médicaux innovants.

En effet, le délai d'évaluation et de tarification d'un dispositif médical est fixé réglementairement à 180 jours. L'inscription et la tarification d'un nouvel acte médical rendu nécessaire par l'inscription du dispositif médical n'est, en revanche, encadré par aucun délai, ce qui peut conduire à des retards importants dans la mise en œuvre de nouvelles pratiques thérapeutiques ou diagnostiques innovantes. Un chirurgien pourrait, en effet, se retrouver dans la situation paradoxale où un dispositif médical serait inscrit au remboursement par l'assurance maladie alors que l'acte chirurgical indispensable à sa pose ne serait pas encore inscrit sur la liste des actes pris en charge, empêchant ainsi en pratique la pose de ce dispositif médical.

2. Poursuivre l'essor de l'automédication en France

Réponse moderne à certaines affections quotidiennes, l'automédication est moins développée en France que dans les pays voisins. Le Gouvernement a initié en 2008, avec les industriels, un plan d'accompagnement du développement de l'automédication sous le contrôle du pharmacien d'officine, avec notamment la mise devant le comptoir officinal de spécialités dont la liste est arrêtée par l'Afssaps sur des critères de santé publique. Le dispositif actuel peut être optimisé pour fluidifier l'accès des médicaments à ce statut de médication officinale et pour en permettre la promotion auprès des patients.

Les mesures

- Mieux synchroniser l'évaluation par la HAS et la procédure de hiérarchisation et de tarification des nouveaux actes médicaux par la CCAM avec l'évaluation et la prise en charge des nouveaux dispositifs médicaux associés à ces actes ;
- Adapter les moyens nécessaires pour assurer efficacement le traitement des demandes de « délistage » des médicaments de prescription obligatoire afin de les rendre accessibles sans ordonnance médicale et le traitement des demandes d'inscription sur la liste des produits en libre accès officinal ;
- Permettre la publicité de rappel pour ces médicaments.

Les engagements réciproques

Avant la fin de l'année, sous l'autorité des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, un groupe de travail technique réunissant des représentants des industriels du CSIS, les administrations concernées, l'ATIH, l'UNCAM, l'UNOCAM, la HAS et le SNITEM, se réunira en vue de faire des propositions visant à encadrer la procédure d'inscription d'un acte associé à un dispositif médical ou un médicament. L'objectif étant de réduire progressivement les décalages entre les deux procédures.

Pour les dispositifs médicaux innovants, disposant d'une amélioration du service attendu élevée (niveau I et II), l'objectif sera d'atteindre dans les deux ans, un délai d'inscription maximum de 180 jours, après l'avis de la CNEDIMTS, des actes associés à ces dispositifs. La même démarche de réduction des délais pourra s'appliquer aux médicaments innovants associés à un dispositif médical ainsi qu'à l'inscription d'actes médicaux innovants seuls.

Adopter les mesures réglementaires qui permettront la publicité de rappel pour les médicaments de médication officinale.

Déclaration d'intention des entreprises membres du Conseil Stratégique des Industries de Santé et de l'Etat à développer la recherche partenariale dans le domaine biomédical

Dans le cadre de la 4^{ème} réunion du Conseil Stratégique des Industries de Santé convoquée par Monsieur Nicolas Sarkozy, Président de la République, le 26 octobre 2009 et présidée par Madame Christine Lagarde, Ministre de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi :

L'Etat s'engage à poursuivre ses efforts en termes de professionnalisation, rationalisation et mutualisation des activités de valorisation et de transfert technologique, à poursuivre son soutien à *l'Alliance pour les sciences de la vie et de la santé*, à l'ANR et aux pôles de compétitivité, à poursuivre l'effort de réorganisation de la recherche publique.

Les entreprises membres du Conseil Stratégique des Industries de Santé :

- Becton Dickinson représentée par Monsieur Vincent A.Forlenza
- Mérieux Alliance représentée par Monsieur Alain Mérieux, Président
- BioAlliance Pharma représentée par Madame Dominique Costantini, Président du Directoire
- GlaxoSmithKline représentée par Monsieur Eddie Gray, Président de GSK Europe
- Groupe Ipsen représenté par Monsieur Jean-Luc Bélingard, Président
- Eli Lilly représentée par Monsieur John Lechleiter, Chief Executive Officer
- Novartis Pharma Europe représentée par Monsieur Eric Cornut, Président
- Pfizer représentée par Monsieur Olivier Brandicourt, Président de Pfizer Primary Care Monde
- Roche représentée par Monsieur William M.Burns, Chief Executive Officer Pharma Division
- Sanofi Aventis représentée par Monsieur Chris Viehbacher, Directeur Général
- Les Laboratoires Servier représentés par Monsieur Jacques Servier, Président
- Sorin Group représenté par Monsieur André-Michel Ballester, Président
- Takeda Pharmaceuticals Europe Limited représenté par Yves L'Epine, Président France

s'engagent, suivant les conditions décrites dans le document annexé, à contribuer à l'objectif global de doublement en 3 ans du budget consacré la recherche partenariale avec le secteur académique dans le domaine biomédical, soit un montant annuel en 2012 de 62.5 M€ destinés à la recherche partenariale en Sciences de la vie et de la Santé.

Monsieur Vincent A.Forlenza
Président
Becton Dickinson

Monsieur Alain Mérieux
Président
Mérieux Alliances

Madame Dominique Costantini
Président du Directoire
BioAlliance Pharma

Monsieur Eddie Gray
Président de GlaxoSmithKline Europe

Monsieur Jean-Luc Bélingard
Président
Groupe Ipsen

Monsieur John Lechleiter
Chief Executive Officer
Eli Lilly

Monsieur Eric Cornut
Président
Novartis Pharma Europe

Monsieur Olivier Brandicourt
Président
Pfizer Primary Care Monde

Monsieur William M.Burns
Chief Executive Officer
Roche Pharma Division

Monsieur Chris Viehbacher
Directeur Général
Sanofi Aventis

Monsieur Jacques Servier
Président
Les Laboratoires Servier

Monsieur André-Michel Ballester
Président
Sorin Group

Yves L'Epine
Président
Takeda Pharmaceuticals France

Mme Valérie Pécresse
Ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

Paris, Palais de l'Elysée, le 26 octobre 2009

Protocole d'accord relatif au fonds d'investissement dans les biotechnologies de la santé

SOUS LA PRESIDENCE DE :

Monsieur Nicolas SARKOZY, Président de la République

ET EN PRESENCE DE :

Madame Christine LAGARDE, Ministre de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi,
Madame Valérie PECRESSE, Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche,

Madame Roselyne BACHELOT, Ministre de la Santé et des Sports; et

Monsieur Christian ESTROSI, Ministre chargé de l'Industrie.

ENTRE :

Le Fonds Stratégique d'Investissement, représenté par Monsieur Gilles MICHEL;

ET :

(1) Sanofi-Aventis, représenté par Monsieur Chris VIEHBACHER;

(2) GlaxoSmithKline, représenté par Monsieur Eddie GRAY;

(3) Pfizer, représenté par Monsieur Olivier BRANDICOURT;

(4) Roche, représenté par Monsieur Bill BURNS;

(5) Lilly, représenté par Monsieur John LECHLEITER;

(6) Novartis, représenté par Monsieur Eric CORNUT;

(7) Ipsen, représenté par Monsieur Jean-Luc BELINGARD;

(8) Boehringer Ingelheim, représenté par Monsieur Jean SCHEFTSIK de
SZOLNOK;

(9) Takeda, représenté par Monsieur Yves L'EPINE;

Ci-après dénommés collectivement les "Laboratoires Pharmaceutiques"

ET :

CDC Entreprises, représentée par,

IL A ETE CONVENU CE QUI SUIT :

Depuis le premier médicament commercialisé il y a vingt cinq ans, les biotechnologies s'imposent comme un moteur majeur de l'innovation thérapeutique. Avec des experts de renommée internationale et des entrepreneurs qui ont fait preuve de leur valeur, l'industrie des biotechnologies en France recèle un gisement important de création d'emplois et de retombées économiques. Le développement de cette industrie constitue une priorité politique nationale. Cette priorité s'illustre en termes d'impact économique, d'accélérateur d'innovations technologiques et bien entendu d'améliorations thérapeutiques et d'amélioration de la qualité de vie.

C'est dans ce contexte que l'Etat, le Fonds Stratégique d'Investissement et les Laboratoires Pharmaceutiques souhaitent développer le savoir-faire français dans le domaine des biotechnologies, accroître le potentiel de sociétés sur son territoire et accélérer la mise sur le marché de leurs produits en mettant en place un fonds d'investissement ciblant des entreprises qui se développent sur le territoire français.

Doté de EUR 100 à 150 millions, le Fonds sera créé sous la forme d'un fonds commun de placement à risques (FCPR) géré par CDC Entreprises, agréée à cet

effet par l'Autorité des Marchés Financiers. Le projet de Règlement du Fonds en date du 21 octobre 2009 précise les termes et conditions de fonctionnement du Fonds sur lesquels les signataires du présent Protocole ont donné leur accord de principe.

L'objectif principal du Fonds est d'investir directement en fonds propres et quasi-fonds propres au capital de sociétés fournissant des produits et services technologiques et innovants dans le domaine de la santé et avec la perspective de générer des plus-values. Le Fonds ciblera en priorité:

1. Les petites et moyennes entreprises (PME) développant des produits biologiques dans le domaine de la santé à un niveau de développement leur permettant d'envisager une collaboration avec une ou deux entreprises du secteur du médicament ;
2. Les PME plateformes de technologies, prestataires de services scientifiques ou technologiques (en particulier : imagerie, diagnostic, bio-production) qui améliorent notamment la productivité et l'efficacité de la recherche et développement menée par l'industrie pharmaceutique.

Et notamment :

3. Les PME participant à des programmes collaboratifs dans le cadre des pôles de compétitivité santé, et
4. Les *spin off* de l'industrie pharmaceutique.

Le Fonds privilégiera également des approches thérapeutiques et technologiques innovantes compte tenu du potentiel existant en France (nanotechnologies, thérapie cellulaire, alternatives non chirurgicales...).

Les engagements financiers pris par les Laboratoires Pharmaceutiques et le FSI dans le cadre du présent Protocole figurent en Annexe 1 et sont subordonnés à la signature des bulletins de souscription aux parts du Fonds.

Fait à Paris, le 26 octobre 2009,