



MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE

Conseil Général des Mines

**L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE INDIENNE :
DE LA COPIE AUX GÉNÉRIQUES ... ET AU DELÀ?**

Romain LAUNAY

Jean-Christian LE MEUR

Emmanuel MOREAU

Ingénieurs des mines

Novembre 2004

Résumé

Dans les années 1960, l'industrie pharmaceutique indienne partait de loin. Le marché local, dominé par les multinationales et alimenté par leurs usines d'Europe ou des Etats-Unis, était réduit à la frange de la population suffisamment fortunée pour pouvoir accéder à des médicaments vendus des prix proches de ceux pratiqués dans les pays riches. Parallèlement, l'Etat indien édictait des règles strictes interdisant par ailleurs la réalisation d'essais cliniques amont sur ses ressortissants

Le choix du pays en 1970, pour des raisons de santé publique, de se soustraire aux règles habituelles de propriété intellectuelle a permis l'émergence d'une multitude de petites entreprises fabricant des copies à bas prix. Au cours des années 1990, une partie de ces entreprises a voulu relever le défi de la mondialisation, et s'attaquer aux marchés européens et américains. Il s'agissait alors de vendre des principes actifs ou des intermédiaires à des laboratoires occidentaux. Désormais, les meilleurs s'attaquent au marché mondial, en pleine croissance, des médicaments génériques, et font état de velléités, assises déjà sur quelques premiers succès d'étapes, de découverte et de commercialisation de molécules innovantes. Sur le marché intérieur lui-même, l'application au 1^{er} janvier 2005 du plein régime de propriété intellectuelle promet de transformer le paysage.

Quelles que soient les dynamiques aujourd'hui à l'œuvre, le premier constat qui s'impose est que les progrès réalisés par les meilleurs laboratoires n'ont pas encore fait basculer les grandes masses. La production indienne reste modeste en valeur et largement dominée par les copies à destination du marché intérieur. Les exportations sont principalement constituées de principes actifs et d'intermédiaires, la forte croissance des génériques n'ayant pas encore suffi à une inversion de tendance. Quant à la production de molécules innovantes par des laboratoires indiens, elle ne commencera probablement qu'à l'horizon de l'année 2008.

Cela dit, certaines entreprises, comme Ranbaxy, Dr Reddy's et une dizaine d'autres, ont réussi à se positionner sur certaines niches, et continuent chaque année à monter en gamme. Un grand nombre d'éléments objectifs suggèrent l'importance de leur potentiel. 30 % des enregistrements de principes actifs et 20 % des enregistrements de génériques effectués aux Etats-Unis l'ont été en 2003 par des compagnies indiennes, habiles à se positionner sur certains segments particulièrement rémunérateurs. Du point de vue industriel, les indicateurs sont également au vert, puisque l'Inde est ainsi le pays, après les Etats-Unis, à disposer du plus grand nombre d'unités de production approuvées par la FDA. Dans le but de compléter le dispositif, les laboratoires indiens cherchent actuellement à développer leurs réseaux de commercialisation dans les principaux marchés mondiaux. Lorsqu'ils y seront parvenus, il y a fort à parier qu'ils auront toutes les cartes en main pour conquérir des parts de marché.

Face à cette montée en puissance, dont les effets commencent tout juste à être perceptibles à l'échelle du marché mondial, les sociétés pharmaceutiques multinationales pourraient revoir leur stratégie en Inde qui n'a pourtant pas bonne réputation depuis qu'elle s'est soustraite aux règles habituelles de la propriété intellectuelle. Jusqu'à aujourd'hui, les multinationales ont en effet considéré ce pays avant tout comme un marché de volumes, relativement peu attractif en terme de marges, en raison du système de contrôle des prix, de la fragmentation du secteur et de la faiblesse des systèmes de prise en charge. C'est sur ces

bases que bien des multinationales, notamment les entreprises françaises, ont décidé de ne pas être présentes en Inde, estimant qu'elles auraient plus à y perdre qu'à y gagner : peu de nouveaux produits sont lancés en Inde et peu de multinationales utilisent ce pays comme une plateforme de production d'où elles alimenteraient les autres pays.

Le secteur pharmaceutique connaît cependant à l'heure actuelle de profondes restructurations: l'augmentation des coûts de recherche et de développement qui pèse sur le lancement de nouvelles molécules, le développement des médicaments génériques et la mise en œuvre de mesures énergiques de réduction des coûts dans les systèmes de santé nationaux sont susceptibles de créer de nouvelles opportunités en Inde, mais aussi de remettre en cause l'attractivité des pays développés comme la France.

L'Inde est ainsi en passe de devenir un pays cible dans la stratégie des multinationales de l'industrie pharmaceutique. Les faibles coûts de production, le respect des normes internationales de qualité dans les usines, l'abondance et le niveau de qualification de la main d'œuvre locale et l'émergence de centres d'excellence de la R&D sont autant de facteurs d'attractivité qui ouvrent des opportunités pour les multinationales en Inde, principalement en ce qui concerne le marché des génériques sur les marchés réglementés et la sous-traitance de la recherche clinique.

Même si les multinationales sont encore timides en Inde et attendent la création effective dans les années à venir d'un environnement approprié en ce qui concerne la protection de la propriété intellectuelle, il n'est certainement aujourd'hui plus dans l'intérêt d'un laboratoire pharmaceutique de faire l'impasse sur le marché indien, que ce soit pour y développer, pour y produire ou pour y vendre des médicaments.

Introduction

Ce rapport est issu d'une mission en Inde effectuée à l'été 2004 à la demande du Conseil Général des Mines. L'objectif qui nous avait assigné était de nous rendre sur place afin de cerner les dynamiques du secteur pharmaceutique indien.

Quasi-inexistante en 1970, l'industrie pharmaceutique du sous-continent fait en effet de plus en plus parler d'elle. En France, l'annonce du rachat d'Aventis RPG par Ranbaxy à la fin de l'année 2003 est venue illustrer de manière spectaculaire l'essor d'entreprises jeunes, sans complexes, qui voient le marché des génériques comme un eldorado, et sont de mieux en mieux armées pour y conquérir des parts de marché.

Encore modestes en termes de chiffres d'affaires (un peu moins d'un milliard de dollars pour Ranbaxy, le numéro un, en 2003) et de capitalisation boursière, les laboratoires indiens disposent d'une main d'œuvre qualifiée, qui maîtrise bien l'anglais, et supportent des coûts bien inférieurs à ceux de leurs concurrents européens et américains. Forts de cela, ils ambitionnent aujourd'hui, tout en développant leurs positions sur les principes actifs et les génériques, de se lancer dans la recherche innovante de nouvelles molécules, afin de venir concurrencer les « big pharma ».

Qu'en est-il vraiment aujourd'hui du niveau de l'industrie pharmaceutique indienne ? Comment les laboratoires européens ou américains évaluent-ils, et réagissent-ils à son émergence ?

Le contexte indien : de moins en moins de réglementation, de plus en plus de propriété intellectuelle

La santé en Inde

Le marché pharmaceutique indien est un gros marché en volume mais petit en valeur. Ainsi l'Inde représente-t-elle 8% de la production mondiale en volume, mais seulement 1% en valeur. Pour les entreprises étrangères implantées en Inde, il s'agit d'un marché d'importance moyenne, rentable sans pour autant être très lucratif.

Les bénéfices restent faibles comparés aux marchés européens et américains. Par ailleurs de nombreux obstacles, spécifiques à l'Inde, font que la croissance, aujourd'hui, n'est pas aussi forte dans ce secteur que dans le reste de l'économie.

Parmi ces obstacles, il faut citer l'importance de la médecine traditionnelle. L'Inde bénéficie d'un riche héritage culturel en termes de médecine douce (Ayurveda, Siddha, Unani), à base de plantes et d'aliments. Les croyances et les traditions sont également des freins : il reste difficile de persuader certains patients de respecter les prescriptions. Prendre un médicament pendant une longue période signifie pour certaines personnes que ce médicament n'est pas suffisamment puissant. Enfin, la présence de nombreux médicaments sous forme de copies à bas coût n'encourage pas la mise sur le marché de molécules innovantes.

A long terme en revanche, le marché indien est voué à se développer, suite à l'émergence d'une grande classe moyenne, estimée grossièrement à 100 millions d'habitants aujourd'hui.

Les systèmes publics de prise en charge restent modestes et concernent moins de 15% de la population. L'introduction récente d'un système d'assurance médicale privé (autorisé à partir de 1999) pourrait pourvoir en capitaux les systèmes de santé. Mais ce nouveau dispositif reste aujourd'hui marginal et il faudra compter certainement une génération avant que les cultures ne changent. Les personnes pouvant se permettre d'abonder mensuellement une telle assurance représenteraient moins de 1% de la population.

Les hôpitaux indiens sont réputés d'assez bonne qualité bien qu'en 2002 il n'y avait qu'un lit d'hôpital pour 1 500 personnes (l'OMC préconise un lit pour 300 personnes). Une partie des soins de base y est gratuite, même si les médicaments restent à la charge des patients. Le quart des médicaments vendus en Inde le sont ainsi dans les hôpitaux. La disparité entre villes et campagne est très importante. Quant aux cliniques privées, elles existent, mais sont rares.

Le marché indien en quelques chiffres

Les ventes sur le marché intérieur représentaient 4,5 milliards de dollars en 2002 et les exportations 2 milliards de dollars (pour à peu près 1 milliard de dollars d'importations), à comparer à un marché mondial d'environ 430 milliards de dollars en 2002 (source IMS). La croissance moyenne du secteur pharmaceutique entre 1995 et 2002 a été de 16%. Cependant en 2003, sa croissance n'a été que de 5%, comparée aux 9% du reste de l'économie. Ces 5% ont principalement été alimentés par le lancement de nouveaux

produits, alors que les prix des principes actifs sont en baisse depuis deux ans. L'intense compétition existant sur le marché indien a conduit à des cycles de vie des produits de plus en plus courts et à des retours sur investissements plus faibles. Notons aussi que c'est le segment des maladies chroniques qui enregistre la plus forte croissance en 2003 (12%) comparé aux maladies aiguës (3% de croissance). Les principaux segments thérapeutiques sont les suivants (2003) : les antibiotiques avec 25% du marché indien, les cardiovasculaires (10%), les respiratoires (10%), les anti-douleur (10%) et les gastro-intestinaux (9%).

Le deuxième amendement

D'une situation de forte dépendance vis-à-vis des importations dans les années 50, l'industrie pharmaceutique indienne est devenue autonome et a gagné une reconnaissance internationale comme producteur à bas coût de formulations et surtout de substances actives (bulk drugs) de qualité.

Cinquante ans auparavant, le paysage pharmaceutique indien était principalement dominé par les grandes multinationales. Ces entreprises bénéficiaient d'une législation héritée de l'empire britannique, qui garantissait les droits de propriété intellectuelle. En 1970, le gouvernement indien a bouleversé le paysage réglementaire en adoptant le second amendement de l'Indian Patent Act. Cet amendement, qui régit encore à l'heure actuelle le secteur pharmaceutique, ne reconnaît aucune protection sur les molécules : seuls les procédés de fabrication sont protégés. Il est donc possible pour un industriel indien de copier un médicament en pratiquant le « reverse engineering ». Il lui suffit, pour pouvoir le commercialiser, de trouver un procédé de fabrication différent. Le but du gouvernement était de favoriser l'émergence d'une industrie pharmaceutique locale, capable de pourvoir le marché indien en médicaments à bas coûts, avec une large gamme. De nombreuses entreprises sont nées, alors que dans le même temps les multinationales voyaient leur part de marché chuter de 75% en 1971 à environ 25% aujourd'hui.

Environnement fiscal et réglementaire : un mélange d'incitations et d'obstacles

Le gouvernement fédéral indien essaie d'une manière générale de promouvoir les secteurs à forte valeur ajoutée. Parmi les mesures les favorisant, on peut citer des réductions des taxes à l'importation de matériels destinés à la R&D, ou des exonérations fiscales sur les dépenses de recherche. Les différentes taxes sont malgré tout très lourdes, et peuvent atteindre jusqu'à 50% du prix de vente. L'environnement fiscal reste par ailleurs très complexe, et les compagnies indiennes plaident auprès du gouvernement pour l'instauration d'une TVA unique.

Les limites à l'investissement de capitaux étrangers dans les compagnies indiennes ont été définitivement supprimées en 2001 dans une grande vague de libéralisation et d'ouverture aux capitaux étrangers.

Parmi les freins au développement économique, on peut noter une législation du travail assez contraignante. Les syndicats sont puissants, en particulier dans certains Etats à l'est du pays, et les licenciements sont difficiles. De même l'univers bureaucratique indien recèle une grande complexité, les délais dans les processus d'approbation des produits pouvant être longs. Les associations comme l'OPPI et l'IDMA encouragent le

gouvernement à prendre des mesures pour diminuer ces délais. Des procédures d'approbation plus rapides sont à l'étude.

Ce sont surtout les Etats fédérés qui pratiquent les politiques d'encouragement les plus volontaristes. L'Andhra Pradesh, le Gujarat et l'Himachal Pradesh font partie des Etats les plus avancés dans ce domaine, avec des dispositifs d'exonération fiscale plus particulièrement ciblés sur les entreprises qui investissent dans la R&D. Hyderabad, la capitale de l'Andhra Pradesh, compte pour plus de la moitié de la production indienne de substances actives. Dans l'Est de l'Etat, une plate-forme pharmaceutique, appelée Pharma City, est en train d'être mise en place. Elle devrait réunir plus de 200 entreprises bénéficiant de fortes exemptions fiscales et de la mise à disposition de moyens communs (électricité, centre de R&D, station d'épuration, centre de traitement des déchets, ces deux derniers éléments jouant un rôle important dans l'approbation des usines par la FDA américaine).

L'éducation et la recherche publique

Malgré les retours d'Indiens formés aux Etats-Unis, de plus en plus fréquents, certes, mais toujours limités, les universités indiennes continuent de fournir l'essentiel des chercheurs et ingénieurs de l'industrie pharmaceutique locale. Les employeurs se déclarent dans l'ensemble satisfaits du niveau de formation des jeunes titulaires de Ph. D. ou de masters qu'ils recrutent, et particulièrement satisfaits de leur niveau en chimie organique.

En revanche, il n'y a pas en Inde d'universités privées, et le retard par rapport aux centres d'excellence américains persiste. C'est d'ailleurs l'une des raisons invoquées par les compagnies locales les plus avancées comme Dr. Reddy's pour l'ouverture de centres de recherche aux Etats-Unis : les meilleurs contacts qu'ils permettent d'établir avec les universités américaines sont presque indispensables pour qui veut se placer à la pointe de l'innovation.

Quant aux centres de recherche publics, qu'ils soient ou non rattachés à une université locale, ils ne furent jamais mentionnés spontanément par nos interlocuteurs. Quelques contrats de collaboration existent, contrats qui sont une manne pour des laboratoires chichement dotés en argent public, mais ils ne sont que marginaux pour les entreprises pharmaceutiques. Les compétences et les capacités de recherche en pharmacologie, aujourd'hui en Inde, semblent concentrées au sein de ces dernières.

Le contrôle des prix

En 1970, conformément à une exigence de satisfaction des besoins de la population au moindre coût, les prix de tous les médicaments étaient contrôlés. Le nombre de médicaments sous le régime du contrôle des prix a ensuite diminué, passant de 370 en 1979 à 76 en 1995, puis à une trentaine en 2002. En 2000, les prix de 40% des substances actives étaient contrôlés.

Les critères de la mise sous contrôle du prix sont l'importance du chiffre d'affaires réalisé ainsi qu'une position dominante du fournisseur. Ce système, selon certains industriels, empêche les entreprises indiennes, déjà dissuadées par le régime de propriété intellectuelle, d'investir leurs surplus dans la R&D. Devant l'intensité de la concurrence de ces dernières

années, la tendance a été de diminuer le nombre de médicaments soumis au contrôle des prix.

De fait, la baisse des prix a été sensible ces dernières années. Néanmoins, le nouveau gouvernement élu en 2004, de sensibilité moins libérale que le précédent, évoque une reprise du contrôle des prix sur certains médicaments. Les lobbys pharmaceutiques font valoir qu'aujourd'hui, ce contrôle n'est pas un réel enjeu en terme de politique de santé, puisque seulement 15% des coûts de santé proviennent du prix des médicaments. Le constat est exact, tout comme la remarque selon laquelle il y aurait d'ailleurs davantage à gagner en termes de santé publique en mettant l'action sur la prévention et l'hygiène plutôt que sur la médication. Cependant, avec la mise en place du nouveau régime sur la propriété intellectuelle, il est possible que le débat reprenne de sa vigueur. Les nouvelles molécules, protégées par brevet, seront probablement moins facilement accessibles qu'aujourd'hui, où les copies fleurissent dès la date de mise sur le marché. Les pressions politiques demandant un contrôle étatique des prix seront fortes, et de la manière dont le gouvernement indien y répondra dépendra en grande partie l'intérêt du marché intérieur indien pour les compagnies pharmaceutiques.

A noter que pour les produits non soumis au contrôle des prix, les marges laissées aux détaillants, en particulier aux pharmaciens, sont libres.

Les accords OMC

Au 1^{er} janvier 2005, l'Inde va adhérer aux accords de propriété intellectuelle de l'OMC. A partir de 2005, les nouvelles molécules seront protégées pendant 20 ans, comme en Europe et aux Etats-Unis. Un système de protection des données sera également mis en place, même si à l'heure actuelle les modalités ne sont pas encore connues, et bien que certaines associations comme l'Indian Drug Manufacturer Association (IDMA) s'y opposent. Pour l>IDMA, accorder l'exclusivité des données à une entreprise n'est en effet qu'un moyen d'allonger artificiellement la durée des brevets. Une durée de confidentialité de 5 ans est envisagée, comme c'est le cas dans la plupart des pays, avec éventuellement des clauses d'exclusivité sur tout ce qui concerne la protection des patients.

Ces accords ont été imposés à l'Inde par l'OMC en 1994. A l'époque, les différents acteurs du système pharmaceutique indien étaient majoritairement opposés à ces mesures, car tous étaient positionnés sur la copie de médicaments. Seules quelques associations comme l'Organisation of Pharmaceutical Producers of India (OPPI), qui représente principalement les multinationales, et l'Indian Pharmaceutical Association (IPA) estimaient que ces accords pourraient bénéficier aux entreprises indiennes.

Au cours des dernières années les entreprises indiennes se sont adaptées et elles sont de plus en plus nombreuses à voir l'intérêt d'une meilleure protection de la propriété intellectuelle, notamment, bien évidemment, celles qui investissent le plus dans la R&D. Par ailleurs, l'absence de protection des données est vécue comme un frein à l'investissement étranger en Inde. Les multinationales ne souhaitent pas confier des activités sensibles à leurs partenaires indiens. Les « contract manufacturing » et « contract research » entre entreprises indiennes et multinationales se font donc sur des toutes petites portions du produit final de manière à ce qu'une fuite des données ne soit pas critique.

Il existe cependant quelques résistances à l'abandon du deuxième amendement. Des associations comme l'IDMA, qui regroupe les petits producteurs, mettent en avant la protection des patients et craignent que le système de brevets conduise à des monopoles et à une hausse des prix. Ils préconisent de ne pas suivre aveuglément les recommandations de l'OMC mais de garder à l'esprit les besoins de la population en matière de santé.

Tous les interlocuteurs que nous avons rencontrés s'accordent à dire que la protection des données ne sera pas effective au 1^{er} janvier 2005. En pratique, il faudra certainement un an, ou 18 mois, pour faire respecter la nouvelle législation, les différentes instances n'y étant pas préparées. De plus l'impact pour les entreprises indiennes sera relativement faible dans un premier temps, puisque la législation ne concernera que les nouveaux produits. Toutes les copies déjà existantes pourront donc continuer d'exister. Si de même tous nos interlocuteurs pensent que beaucoup de petites entreprises indiennes vont souffrir dans les années qui viennent, ce n'est pas tant par l'introduction des accords de l'OMC que par les forces naturelles du marché. L'extrême compétition que se sont livrées certaines entreprises, la guerre des prix sur le secteur des substances actives, auront certainement raison de beaucoup d'entre elles. A long terme, il faut donc prévoir une concentration du secteur. D'autant que les entreprises les plus fragiles ne pourront pas réaliser les investissements nécessaires au respect des Good Medical Practices (GMP), un référentiel de normes de qualité imposé au début de l'année 2003, et pour l'application duquel un délai supplémentaire de deux ans expire justement au 1^{er} janvier 2005.

Les accords de Doha et les licences obligatoires

Les accords de Doha précisent qu'en cas de catastrophe sanitaire, un pays en voie de développement, qui ne possède ni la technologie ni le savoir-faire nécessaires, peut demander à un pays de l'OMC de produire exceptionnellement une version générique d'un médicament sous licence. Ce système de licence obligatoire permet ainsi de passer outre les droits de propriété intellectuelle. Jusqu'à présent les compagnies indiennes n'ont pas eu besoin d'obtenir des licences obligatoires pour vendre des copies à des pays sous-développés lorsque leur législation autorisait les copies. Mais à partir de 2005, elles devront y avoir recours si elles souhaitent poursuivre leurs exportations. Beaucoup d'entre elles, représentées par l'IDMA, se plaignent de ce que les procédures pour la délivrance de la licence obligatoire sont trop longues et trop complexes. Elles essaient de faire pression sur le gouvernement pour que l'Inde, avec d'autres pays, révise ces procédures. L'Inde se réserve également pour elle-même le droit d'émettre des licences obligatoires en cas de non disponibilité du produit sur le marché indien en quantité suffisante ou à un prix acceptable.

La contrefaçon

Sur la dizaine de milliers de fabricants de produits pharmaceutiques en Inde, seuls 4 000 seraient enregistrés. Selon le laboratoire Nicholas Piramal, l'Inde représenterait par ailleurs près de 35% de la production des médicaments contrefaits dans le monde. La part de marché des faux médicaments (qui se distinguent des copies par l'usurpation de la marque copiée) serait quant à elle de l'ordre de 20%. En ce qui concerne les moyens de lutte, le nombre d'inspecteurs est notoirement insuffisant. Les associations comme l'IPA et l'OPPI exercent un lobbying actif auprès du gouvernement pour que celui-ci considère les activités de contrefaçon comme des crimes passibles de sanctions pénales. Enfin, malgré quelques

tentatives de sensibilisation du grand public, celui-ci est encore peu conscient des dangers (pour lui et pour l'économie) de la contrefaçon.

Les laboratoires indiens : un esprit de conquête

L'émergence de l'industrie pharmaceutique indienne

L'industrie pharmaceutique indienne compte actuellement une dizaine de milliers d'entreprises et emploierait 3,3 millions de personnes. Il s'agit essentiellement d'entreprises de petite taille.

La production du pays était d'environ 4 milliards de dollars en 2000, dont plus des trois quarts de formulations et un peu moins d'un quart de principes actifs.

Le classement des 10 premières entreprises pharmaceutiques (source IMS, 3^{ème} trimestre 2004), en fonction de leurs ventes auprès des grossistes sur le marché indien, est le suivant :

Rang	Nom	CA (en milliers d'euros)
1	GSK	63 889
2	Cipla	47 969
3	Nicholas Piramal	44 767
4	Ranbaxy	43 424
5	Zydus Cadila	37 763
6	Sun Pharmaceutical	33 215
7	Sanofi-Aventis	30 343
8	Dr Reddy's	26 237
9	Alkem	24 394
10	Pfizer	20 931

Ce classement confirme l'essor des compagnies indiennes sur le marché intérieur depuis l'introduction du deuxième amendement en 1970, on retrouve 7 d'entre elles parmi les 10 premières.

Le secteur est encore relativement peu concentré : les 10 premières compagnies représentent 37% du marché, et les 250 premières seulement 70%.

Les entreprises indiennes du top 100 ont de très larges portefeuilles de formulations, rendus possibles par les lois actuelles sur la propriété intellectuelle. Elles produisent typiquement au moins cent formulations différentes.

L'Inde, qui produit en volume 8 % de la production mondiale, mais en valeur seulement 2,5 %, n'est que le 17^{ème} exportateur mondial, en valeur, de produits pharmaceutiques.

70 % de la production de substances actives est exportée, vers l'Europe principalement, à hauteur de 40 % des exports, ainsi que vers les Etats-Unis, à hauteur de 25 %. On peut parler d'un véritable boom au cours de la dernière décennie, ces exportations ayant augmenté en moyenne cumulée de 27 % par an entre 1993 et 2002.

Le quart seulement de la production de formulations est aujourd'hui exporté. Il s'agit essentiellement de copies destinées à des pays qui ne reconnaissent pas pleinement les droits de propriété relatifs aux médicaments, comme l'Inde.

Les exports croissants de génériques conduiront peut-être à moyen terme à changer ces grands équilibres. Mais l'industrie pharmaceutique indienne reste encore une industrie dominée par la copie, dont les exports vers les marchés réglementés sont constitués essentiellement de principes actifs, d'assez peu de génériques, et pas du tout de molécules innovantes.

Un chiffre communiqué par l'IDMA ne manque pas d'intérêt : les compagnies indiennes, ne possédant qu'une part de marché de 75 % « seulement » sur le marché intérieur, réaliseraient 90 % des exports.

Cela révèle en creux la relative frilosité des multinationales, même encore aujourd'hui, qui, contrairement à ce que l'on pourrait penser, n'utilisent guère, à quelques exceptions près, l'Inde comme une plateforme de production d'où elles alimenteraient les autres pays, mais considèrent le pays avant tout comme un marché, d'importance moyenne d'ailleurs, à desservir à partir des usines d'Europe ou d'Amérique du nord.

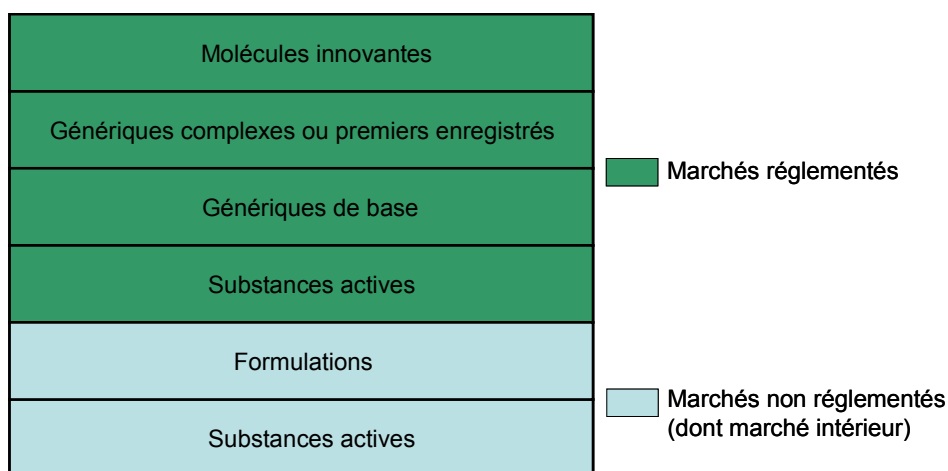
La montée en gamme de l'Inde

L'industrie pharmaceutique indienne, en 1970, partait de loin. A l'époque, les multinationales étrangères disposaient d'une part de marché de 75 %. Les volumes correspondant étaient d'ailleurs très faibles, et ne concernaient qu'une minorité aisée. Le gouvernement se voyait contraint d'interdire la réalisation par les entreprises étrangères d'essais cliniques de phase I, et ne les autorisait à faire des essais de phase II et III qu'à la condition qu'ils fussent entrepris simultanément dans des pays riches, afin d'éviter que les Indiens ne deviennent les cobayes du monde. Une disposition imposait enfin la détention d'au moins 50 % du capital de toute entreprise pharmaceutique locale par des mains indiennes.

Plus de trente ans après le deuxième amendement, que de chemin parcouru ! Certes, comme le paragraphe précédent l'a montré, la production indienne n'est pas une production de molécules innovantes, et les génériques restent une évolution récente. Mais les entreprises indiennes règnent sans partage sur leur marché intérieur, exportent de plus en plus, et voient s'ouvrir à elles, malgré l'existence de quelques menaces, des horizons qui dépassent ce que personne n'aurait pu imaginer, il y a encore de cela une quinzaine ou même une dizaine d'années.

Ce discours de conquête, voire parfois de revanche, imprègne la plupart des interlocuteurs rencontrés au cours de notre mission. La valorisation boursière de telle ou telle compagnie, qui n'existait pas en 1990 et qui vaut aujourd'hui un milliard de dollars, fait rêver. Les aventures Ranbaxy, Dr Reddy's ou Aurobindo sont connues de tous, et entretiennent une mythologie de pionniers. Les entrepreneurs indiens, confiants en leurs atouts, ont de l'appétit et le font savoir.

Les entreprises indiennes peuvent être réparties selon la position qu'elles occupent sur une « échelle de la valeur » que l'on peut représenter comme suit :



Le succès de l'industrie pharmaceutique indienne est lié en grande partie, nous semble-t-il, au fait que les entreprises locales ont été placées, grâce au deuxième amendement, dans une situation protégée qui leur a permis de gravir relativement sereinement les premiers montants de cette échelle.

Aujourd'hui, on peut lire l'acceptation par l'Inde des règles de l'OMC en matière de propriété intellectuelle ainsi que la tendance à un assouplissement du contrôle des prix comme le résultat de l'émergence des compagnies locales dans la partie supérieure de l'échelle.

Quelle que soit l'entreprise considérée, et bien que les stratégies et la dernière phase atteinte diffèrent, le cheminement est pratiquement identique à chaque fois.

Le regroupement de quelques compétences en chimie organique permet de se lancer dans la fabrication de principes actifs. L'expérience venant, on se lance ensuite dans les formulations à destination du marché intérieur : il s'agit toujours de chimie, plus exactement de reverse engineering cette fois. On exporte éventuellement vers les pays non réglementés. Si tout se passe bien, on accumule ainsi des capacités de financement que l'on peut employer à la construction d'une usine approuvée par les autorités de contrôle américaines (la FDA) et européennes. L'opération peut être très lucrative. En tout cas, la croissance des exports de principes actifs de l'Inde vers les pays les plus développés au cours de la dernière décennie montre que ce montant de l'échelle s'est peuplé de beaucoup de nouveaux noms.

La fabrication de génériques pour l'export est une autre affaire. Les exigences des autorités de contrôle sont encore plus fortes, certains tests de bioéquivalence doivent être réalisés, ce qui fait passer de la chimie à la biologie, et des partenariats doivent être noués si l'on veut accéder aux marchés réglementés. Quelques rares entreprises indiennes, principalement Dr Reddy's et Ranbaxy, en sont à l'étape suivante : la fabrication de génériques complexes, ainsi que de génériques « premiers enregistrés » (FTF ou first-to-file en anglais : cf. le chapitre correspondant infra).

La découverte de molécules innovantes, qui est le segment à plus haute valeur ajoutée, est également celui qui nécessite le plus de savoir-faire, le plus d'investissements, et la plus grosse prise de risque. Dr Reddy's et Ranbaxy sont pratiquement les seuls aujourd'hui à s'y aventurer, et n'en sont, malgré quelques signes encourageants, qu'aux balbutiements.

Les paragraphes qui suivent analysent, à partir des cas des entreprises rencontrées lors de notre mission et des informations générales glanées au cours de ces entretiens, l'industrie pharmaceutique indienne selon la segmentation que nous venons d'évoquer.

Nous avons choisi de n'aborder que la partie destinée aux marchés réglementés. Il faut toutefois garder en tête que l'essentiel de la production indienne, en valeur comme en volume, alimente le marché intérieur. Même pour une entreprise comme Dr Reddy's, la moitié du chiffre d'affaires est encore réalisée en Inde.

Les substances actives

Aux Etats-Unis, les principes actifs sont soumis à un régime d'enregistrement. Les producteurs, s'ils veulent les commercialiser, doivent au préalable obtenir un DMF (Drug Master File).

Lorsqu'on sait qu'aujourd'hui la moitié des DMF délivrés le sont à des entreprises indiennes, on prend la mesure des appétits du sous-continent, dont les exports de principes actifs ont crû, rappelons-le, en moyenne de 27 % par an entre 1993 et 2002.

L'Inde est par ailleurs le pays, hors Etats-Unis, où il y a le plus d'usines approuvées par la FDA (plus de 75¹). 50% des DMF sont obtenus par des entreprises indiennes.

Les principes actifs restent, après la fabrication de formulations pour le marché intérieur et les marchés non réglementés, le cœur de métier de l'industrie locale. Ils représentent toujours 38 % du chiffre d'affaires de Dr Reddy's (en plus des 37 % de formulations destinées aux marchés non réglementés, ce qui relativise la part des génériques...), qui les vend à parts égales en Inde, en Europe et aux Etats-Unis. Pour la plupart des entreprises, il s'agit de l'activité essentielle.

Or, s'il l'on a vu que la croissance des exportations a été très forte, et a permis de tirer la production, puisqu'elles en représentent aujourd'hui 70 %, le paysage s'est quelque peu assombri tout récemment. Les capacités se sont multipliées, et la concurrence est féroce, ce qui a provoqué une chute des prix². Les petites entreprises sont trop nombreuses, et ne pourront tenir bien longtemps, même comme sous-traitants.

Pour l'amocycline, un de nos interlocuteurs nous a évoqué la manière dont le nombre de fabricants était passé en quelques années de 50 à 3. Il faut dire que la stratégie d'Aurobindo, qui produit plus d'une centaine de principes actifs, ne laisse pas beaucoup de place à la concurrence : réduire les marges au strict minimum, et compenser par les volumes.

Un autre coupable revient assez souvent dans les discussions : la Chine. L'empire du milieu est venu plus tardivement que le sous-continent sur ce marché, mais il l'a abordé avec la détermination qu'on lui connaît. Son respect des règles de propriété intellectuelle serait, d'après nombre de nos interlocuteurs, plus affiché que réel. Pire, beaucoup d'entreprises chinoises étoufferaient le marché en vendant à perte. Enfin, elles bénéficieraient, outre de coûts salariaux encore plus bas que les coûts indiens, d'avantages en nature comme un faible coût de l'électricité.

¹ Source FICCI

² Source BDMA

Afin de mieux illustrer ce paragraphe, il peut être intéressant de se pencher sur l'exemple, quelque peu biaisé dans le sens du succès, de Suven, l'entreprise du président de la Bulk Drug Manufacturers' Association.

Le discours y est simple : l'Inde est aujourd'hui le pays au monde qui offre, pour la production de principes actifs, le meilleur rapport qualité/prix. Les multinationales, même implantées sur le sous-continent, n'ont pas la souplesse nécessaire pour en tirer parti : ce sont donc les entreprises indiennes en Inde qui sont les mieux placées pour produire des principes actifs de bonne qualité à bas coût.

Suven se veut résolument tournée vers l'export. De fait, 60 % de sa production globale de 35 millions de dollars y est destinée, dont l'essentiel pour les Etats-Unis. 5 unités de production fabriquent des formulations pour les marchés non réglementés d'une part, et des principes actifs d'autre part. Elles sont implantées dans la région d'Hyderabad, qui concentre, dit-on, plus de la moitié de la production nationale de substances actives. L'une d'entre elles a été agréée par la FDA. L'équipement des usines, comme dans la plupart de celles des concurrents de Suven, est indien ou coréen.

Une filiale implantée aux Etats-Unis joue le rôle de relais commercial.

L'équipe de « recherche », qui œuvre exclusivement dans le domaine de la chimie des procédés, comprend 12 personnes, dont 8 Ph.D. Les clients américains confient fréquemment à Suven la fabrication des principes actifs et produits intermédiaires dès les phases d'essais cliniques, mais seulement pour les parties non stratégiques. D'éventuels problèmes de confidentialité sont ainsi levés.

Bien évidemment, le rêve du président de Suven est de monter dans l'échelle de la valeur, et d'investir l'eldorado que constitue le marché américain des génériques. Il a d'ailleurs des projets dans ce sens...

La bataille des génériques

1^{er} producteur et premier exportateur mondial de génériques

Sur les 490 milliards de dollars que représente le marché mondial actuel des médicaments (source IMS pour 2003), les revenus générés par les molécules innovantes restent pour le moment quasiment hors de portée des entreprises pharmaceutiques indiennes. En revanche, une partie non négligeable leur est accessible à moyen terme : le marché des génériques, évalué à 62 milliards de dollars.

Voilà l'obsession actuelle des compagnies du haut du panier, dans un contexte où le marché des substances actives devient de plus en plus concurrentiel, et où la découverte de molécules innovantes imprègne davantage le discours des analystes que la réalité des laboratoires, malgré quelques premiers succès.

Parmi ces 62 milliards de dollars, c'est surtout le marché américain qui suscite les convoitises. Il est de loin le plus vaste, le plus simple à investir pour des anglophones souvent formés sur place, et le plus lucratif. Les mots DMF (pour les principes actifs), ANDA (l'équivalent pour les génériques) et « FDA approved » (pour les unités de production) sont synonymes de perspectives de gains démesurés.

Le savoir-faire accumulé par les compagnies indiennes en matière de reverse-engineering, savoir-faire qui découle des dispositions du deuxième amendement selon lesquelles seuls les procédés de fabrication, et non les molécules, sont protégés, est un atout majeur pour se lancer dans la fabrication de génériques. Habitué à reproduire un médicament, les Indiens savent lever les obstacles dressés par les multinationales pour prolonger artificiellement la durée de vie de leurs produits. Lorsque le brevet d'un médicament expire, mais que son procédé de fabrication reste protégé, ils sont habitués à trouver la parade.

On assiste aujourd'hui à une véritable ruée vers les génériques parmi les laboratoires indiens. En effet, dans les cinq prochaines années, un ensemble de blockbusters totalisant 80 milliards de dollars de ventes annuelles tomberont dans le domaine des génériques. Ceux qui réussiront à bien se positionner sur ce marché feront fortune.

Or l'expérience indienne en matière d'export de génériques est toute récente. Ranbaxy comme Dr Reddy's n'ont obtenu leur premier ANDA qu'en 1998. Certes, aujourd'hui, ils sont passés à la vitesse supérieure, avec 26 ANDA par an en 2003 pour le premier contre 14 pour le second. Ranbaxy est ainsi devenu le 9^{ème} producteur de génériques aux Etats-Unis, via le rachat de Ohm Laboratories.

Les chiffres d'affaires réalisés restent encore modestes : les revenus correspondants de Dr Reddy's, dont les ventes se font aux Etats-Unis (78 %) et en Europe (22 %), ne dépassent guère 100 millions de dollars.

Mais cela pourrait changer très vite. Afin d'accélérer les choses, les laboratoires indiens concernés n'ont pas seulement investi davantage dans leurs activités de recherche dans leur composante de mise au point de génériques. Ils ont également cherché, et cherchent encore, à accroître leur présence commerciale aux Etats-Unis et en Europe (cf. paragraphe correspondant infra).

Les big pharma, , ont peut-être tort de leur laisser les coudées franches sur les génériques en se désengageant de ce marché d'avenir, au prétexte que la recherche de nouvelles molécules est plus lucrative. Si elles les laissent gagner trop d'argent sur ce segment, elles risquent fort de les retrouver plus tôt que prévu face à elles sur celui des médicaments innovants. C'est en tout cas ce que pensent certains dirigeants de l'industrie pharmaceutique indienne.

Quant aux grands génériqueurs américains, européens ou israéliens, il est clair qu'ils auront de plus en plus du mal à affronter la concurrence indienne.

Les génériques haut de gamme

Dans l'échelle de la valeur présentée plus haut, l'accession à chaque nouveau montant est un effort qui demande du temps, du savoir-faire et de l'argent.

Il est pourtant un passage qui s'est fait relativement vite, c'est celui que Ranbaxy et Dr Reddy's ont opéré des génériques traditionnels aux génériques haut de gamme.

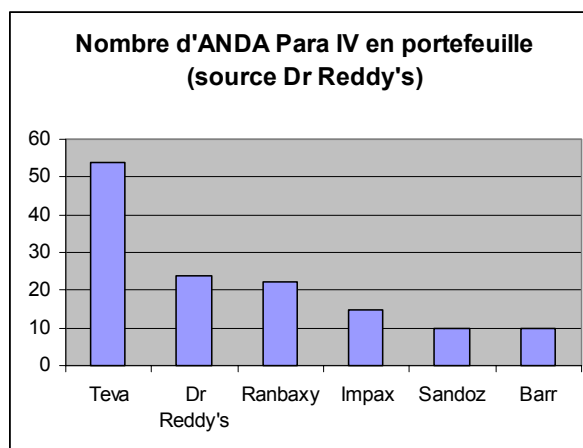
Certes, les deux laboratoires n'en sont pas à un point tel qu'ils pourraient se permettre de délaisser certains génériques, jugés trop simples et sur lesquels ils devraient se partager le marché avec un trop grand nombre de concurrents. Toutefois, ils visent explicitement à se

positionner sur des médicaments plus complexes, où les marges des génériques sont plus élevées, et comptent pour cela sur leurs équipes de recherche locales.

Outre ceux qui reproduisent des médicaments sophistiqués, les génériques de haut de gamme comprennent aussi ceux qui les améliorent. Les laboratoires indiens se sont ainsi faits une spécialité de l'optimisation des systèmes de délivrance. Ranbaxy, qui y était parvenu pour la Ciprofloxacine de Bayer, a finalement signé un contrat avec l'Allemand.

Enfin, un autre facteur de différenciation peut s'avérer payant : la vitesse de mise au point. De fait, aux Etats-Unis, le premier générique à être enregistré bénéficie d'une période d'exclusivité de 6 mois, après l'expiration du brevet du médicament original, au cours desquels aucun autre générique équivalent ne peut entrer sur le marché. Cette règle, destinée à encourager les génériques, est très avantageuse. En application de la clause dite « Bolar », les candidats potentiels sont autorisés à déposer en avance des dossiers à la FDA, qu'on désigne alors du nom d'ANDA para IV. Le dossier approuvé en premier est un first-to-file (FTF), ou « premier enregistré ». Dès le premier jour d'expiration du médicament d'origine, l'heureux élu peut inonder le marché de son générique, à la restriction près qu'il ne peut pour cela constituer des stocks d'avance, en ayant la garantie d'être le seul à le faire. Pendant 6 mois, les revenus générés sont très importants. Dr Reddy's a ainsi obtenu, le 3 août 2001, un FTF pour la fluoxetine. Au total, il en a aujourd'hui 12 dans son portefeuille, correspondant à des ventes annuelles, pour les médicaments d'origine, de 7 milliards de dollars. Ranbaxy a également en portefeuille 12 FTFs. D'après Vivek Anand Das, chargé des opérations de croissance externe, 80 % du chiffre d'affaires réalisé sur toute la durée de vie du générique le serait dans ce cas au cours des six premiers mois.

Le graphique suivant, qui montre les portefeuilles en ANDA Para IV, c'est-à-dire en FTFs potentiels, des différents génériqueurs mondiaux, illustre la présence des Indiens :



Cette activité n'est toutefois pas sans comporter quelques risques. Le danger s'appelle ici les génériques officiels. Afin de lutter contre la brutale perte de chiffre d'affaires qu'ils essuient à l'expiration des brevets de leurs médicaments innovants, les laboratoires ont de plus en plus recours à cette contre-attaque. En partenariat avec un génériqueur ou seuls, ils lancent sur le marché un deuxième générique, autorisé par eux, qui a l'avantage de bénéficier de leur approbation officielle. Le générique FTF voit ainsi son exclusivité mise à mal, et ses ventes sont notablement inférieures à ce qu'elles auraient été autrement. Cette technique de défense des laboratoires n'est pas systématique, car elle est à double

tranchant : le générique officiel prend certes des parts de marché au générique FTF, mais également au médicament d'origine, sur lequel les marges sont beaucoup plus élevées.

Avides de droits d'exclusivité pour leurs génériques, Ranbaxy et plus encore Dr Reddy's ne se contentent pas d'enregistrer des FTFs. Ils se sont lancés depuis quelques années dans une stratégie risquée mais très rémunératrice lorsqu'elle fonctionne : la contestation de brevets. Il s'agit de remettre en cause devant les tribunaux américains la validité des brevets existants de blockbusters. En cas de victoire à l'issue du procès, c'est encore une période de six mois d'exclusivité qui est à la clé, avec les gains gigantesques que cela implique.

Dr Reddy's a ainsi pas moins de six procès en cours aux Etats-Unis, portant sur des médicaments dont le chiffre d'affaires annuel total atteint plus de 5,5 milliards de dollars.

Le tableau suivant donne le détail de ces procédures, qui en sont à des stades divers :

Nom du générique	Médicament d'origine	CA annuel du médicament d'origine (M\$)	Situation
Olanzapine	Zyprexa (Eli Lilly)	668	Jugement attendu au troisième trimestre 2004
Ondansetron	Zofran (GSK)	480	Jugement attendu
Clopidogrel	Plavix (Sanofi)	1 998	Comparution attendue
Terbinafine	Lamisil (Novartis)	521	Procès attendu
Fexofenadine	Allegra (Aventis)	1 958	Fin de la phase de discovery attendue pour le deuxième trimestre 2005. Le procédure contentieuse suivra immédiatement après.

Grâce à cette stratégie contentieuse, Dr Reddy's a déjà réalisé un coup d'éclat, en remportant un procès contre Eli Lilly sur le Prozac. En six mois, le laboratoire indien a ainsi gagné 60 millions de dollars, soit 60 % de son chiffre d'affaires annuel sur le segment des génériques. La brutale chute des prix à l'issue de cette période a sonné, comme cela était prévisible, la fin de ce pactole, confirmant la règle des 80 % du chiffres d'affaires réalisés au cours des six mois d'exclusivité.

Aujourd'hui, Dr Reddy's entrevoit les limites de la contestation de brevets. Le coût des procédures contentieuses aux Etats-Unis (5 millions de dollars est un ordre de grandeur), les risques pris sont autant de facteurs de fragilisation d'une entreprise encore modeste à l'échelle internationale. En six mois, son cours de bourse a ainsi baissé de 43 %, en grande partie suite à sa défaite contre Pfizer relativement au Novarsc, un médicament utilisé en cardiologie.

Le laboratoire a-t-il les reins suffisamment solides pour supporter de tels à-coups ? Ranbaxy, lui, a en tout cas fait le choix de limiter le recours à cette stratégie, en se concentrant sur les molécules sur lesquelles il pense avoir les plus grandes chances de l'emporter. Cette ligne de conduite, clairement affichée par le laboratoire, présente également l'avantage de réduire la volatilité de son cours en bourse.

Recherche

Le niveau d'investissement des entreprises pharmaceutiques indiennes reste faible aujourd'hui. Il représentait 2 % du chiffre d'affaires en 2000, mais devrait, d'après l'IDMA, atteindre environ 5 % en 2005. En 2010, la même source prévoit un chiffre compris entre 10 et 15 %, mais il ne nous paraît pas évident que ses prédictions se réaliseront. Aujourd'hui, à titre de comparaison, Dr Reddy's déclare réinvestir 12 % de son chiffre d'affaires dans la recherche.

Ce mot de « recherche » fait partie, dans l'industrie pharmaceutique indienne, de ces quelques mots synonymes de succès, comme « approuvé par la FDA » ou « exportations ». Chaque entreprise est fière d'avoir son propre laboratoire, voire son propre centre de recherche pour les plus grandes d'entre elles. Or il faut garder à l'esprit que la recherche innovante ne concerne que les quelques noms qui composent l'avant-garde, et que même pour eux il n'est pas pour l'instant question de breakthroughs.

La quasi-totalité de la recherche indienne est en fait du développement, et relève de la seule chimie organique. Il s'agit, dans la droite ligne du second amendement, de synthétiser des molécules découvertes par d'autres, en trouvant si possible une variante au procédé de fabrication. De la production de substances actives de base à celle de génériques élaborés, en passant par les formulations destinées aux marchés non réglementés, l'exercice est sensiblement le même, et ne fait pas intervenir de compétence en biologie, sauf sous l'angle très limité de la bioéquivalence. On va bien jusqu'à tester ses produits sur des cobayes, ce qui d'ailleurs a longtemps posé des difficultés compte tenu de l'importance de l'opposition à l'expérimentation animale³, mais cela ne va pas beaucoup plus loin.

Le mot de « biotechnologies » est encore davantage galvaudé, ce qui n'étonnera guère. Ainsi la « All India Biotech Association » d'Hyderabad n'est-elle qu'une association de producteurs de substances actives, ceux qui par nature investissent le moins dans la recherche.

Nous n'avons visité qu'un laboratoire de biotechnologies, près d'Hyderabad. Malgré la description flatteuse des supports de communication de l'entreprise, ainsi que l'affichage de dépenses de R&D comprises entre 10 et 15 %, ce qui étonne compte tenu des standards du secteur, la visite du centre de recherche, « constitué de neuf laboratoires », se révèle riche en enseignements. Dans chacune des neuf petites salles à la propreté douteuse, entre cinq à six personnes, titulaires de masters tout de même, et encadrées par un Ph. D., semblent errer sans but précis au milieu d'un matériel vétuste et très élémentaire. Quant au fameux laboratoire de biotechnologie, que l'on nous montre sans trop de conviction mais sans vergogne non plus, il s'agit d'une petite salle déserte, dont la monotonie n'est rompue que par quelques fils électriques qui pendent du plafond. Aucune trace en revanche des cinq chercheurs censés y travailler.

A l'inverse, Aurobindo donne une impression toute différente. Ses douze unités de production, dont une en Chine, produisent plus de cent substances différentes. L'entreprise,

³ Pour mémoire, le jaïnisme, qui concerne environ trois millions de personnes en Inde, exige de ses adeptes les plus rigoureux le port de chaussures spéciales, afin d'éviter d'écraser les insectes. Nos interlocuteurs notent toutefois une moindre opposition à l'expérimentation animale depuis quelques années.

qui arrive au quatrième rang des ventes sur le marché intérieur, réalise la moitié de son chiffre d'affaires à l'exportation, dont encore 85 % de substances actives, et (seulement ?) 15 % de génériques.

Le centre de recherche que nous avons visité, qui se trouve lui aussi à Hyderabad, regroupe environ 400 personnes. 55 Ph. D. encadrent un personnel de laboratoire dont les membres sont tous titulaires au minimum d'un master. Ce haut niveau de qualification, quasi-général dans l'industrie pharmaceutique indienne, est un atout fort pour les entreprises qui, à l'image d'Aurobindo, savent en tirer parti. Il explique sans doute l'efficacité des laboratoires indiens dans le secteur des génériques, en termes de vitesse de mise sur le marché notamment, ce qui a son importance comme on l'a vu avec les FTFs. Aux Etats-Unis ou en Europe, la captation des talents par l'activité de recherche de nouvelles molécules, ou par d'autres secteurs peu développés en Inde, est par contraste un handicap.

Dans le centre de recherche d'Aurobindo, 30 % des Ph. D. ont été formés, du moins en partie, aux Etats-Unis. Ce taux élevé ne se retrouve que dans les autres grands laboratoires indiens, seuls capables d'offrir des salaires intéressants, de l'ordre de 10 000 à 15 000 dollars par an pour des personnes de cette qualification. Aux Etats-Unis, ils pourraient prétendre à sept à dix fois plus, mais c'est assez pour amorcer une ébauche de colmatage de la fuite des cerveaux, qui suffit à fournir en personnel les quelques laboratoires indiens concernés.

On accède au centre de recherche d'Aurobindo à Hyderabad par une grande porte grillagée, gardée par des vigiles en tenue militaire, qui se mettent au garde-à-vous et font le salut au passage des visiteurs. Ce premier contact est à l'image du site tout entier, extrêmement propre, bien tenu, et où l'organisation semble ne souffrir aucun écart.

Un haut responsable nous expose la stratégie d'Aurobindo, diversifiée sur la quasi-totalité de l'échelle de la valeur de l'industrie pharmaceutique indienne. Il déclare clairement ne pas avoir de projets à court terme de se lancer dans la recherche de molécules innovantes, et il précise que les parties de l'entreprise travaillant pour les marchés non réglementés d'une part, et les marchés réglementés d'autre part, sont des entités distinctes. Son parcours personnel est intéressant par lui-même. Occupant une position élevée dans la hiérarchie de la recherche d'Aurobindo, il fut un des tous premiers chercheurs recrutés par Ranbaxy. Le jeune Ph. D. qui nous guide est quant à lui est un ancien chercheur de Dr. Reddy's, apportant une nouvelle fois la preuve de la forte mobilité du personnel entre les grandes compagnies pharmaceutiques, qu'elles soient du reste indiennes ou étrangères. Rares sont ceux que nous avons rencontrés qui sont toujours restés dans la même entreprise. Toutes les combinaisons sont d'ailleurs possibles : le PDG de Ranbaxy, le docteur Brian Tempest, est un Anglais, tandis que le responsable du développement international de Sandoz, la branche génériques de Novartis, est un Indien, ancien vice-président en charge de la recherche de Ranbaxy.

Molécules nouvelles

Où en est l'Inde dans ses efforts pour se hisser au sommet de la valeur de l'industrie pharmaceutique ? Est-elle, ou va-t-elle devenir un acteur sérieux sur le segment des médicaments innovants, voire des breakthroughs ?

Les ambitions du sous-continent en la matière sont clairement affichées. Ces efforts de communication visent non seulement à asseoir l'image des plus grands laboratoires

indiens, mais aussi à attirer les investissements étrangers, afin de tenter de reproduire un phénomène de délocalisation des services déjà bien amorcé dans le secteur informatique, et dont la région de Bangalore est la première à bénéficier.

Nombreuses sont donc les associations professionnelles à faire valoir qu'à un moment où le coût de la mise sur le marché d'une nouvelle molécule s'envole en Europe comme aux Etats-Unis, et frise le milliard de dollars, l'Inde, avec ses cerveaux bien formés et bon marché, peut offrir des solutions. Elles sont également nombreuses à vanter les succès récents de leurs membres les plus avancés.

Qu'en est-il ? Afin d'atteindre leur objectif de découvrir de nouvelles molécules, les plus grands laboratoires indiens ont tous constitué des équipes de recherche spécifiques. Mais leurs efforts financiers restent très modestes. Certes Dr Reddy's consacre-t-il déjà 12 % de son chiffre d'affaires à la R&D, mais l'essentiel de cette somme, qui ne représente que 40 millions de dollars, est affectée aux substances actives, aux formulations pour les marchés réglementés et aux génériques. Le montant alloué à la découverte de molécules innovantes est donc encore plus faible : seulement 17 millions de dollars en 2003-2004, contre 11 millions en 2002-2003 et 7 millions en 2001-2002. La progression est forte, certes, mais on est encore loin du budget correspondant des big pharma, même en parité de pouvoir d'achat. A titre de comparaison, Pfizer a dépensé en 2003 près de 9 milliards de dollars sur ce poste.

Le centre de recherche de Dr Reddy's n'est pas plus grand que celui d'Aurobindo, qui pourtant n'affiche aucune ambition en matière de découverte de molécules innovantes. 310 personnes le composent, dont 56 titulaires de Ph. D., 204 titulaires de masters, et une cinquantaine de personnes en appui administratif et technique. C'est tout de même assez peu pour vouloir rivaliser avec les big pharma... Le bâtiment d'Hyderabad, dessiné par le docteur Reddy lui-même, est récent, et construit selon le style des campus américains. Des bancs meublent les jardins, des lieux de convivialité sont aménagés dans les espaces communs. Les paillasses sont propres, le matériel comprend des appareils à résonance magnétique nucléaire..

La limitation des moyens des laboratoires indiens, qui bride leurs capacités de découverte, les empêche en tout état de cause de porter une molécule tout au long des différentes phases qui précèdent la mise sur le marché. Comme mentionné plus haut, le poids des essais cliniques dans la facture finale est prédominant, et rédhibitoire pour des laboratoires indiens contraints, s'ils veulent viser les marchés américains et européens, d'y mener sur place un grand nombre d'essais.

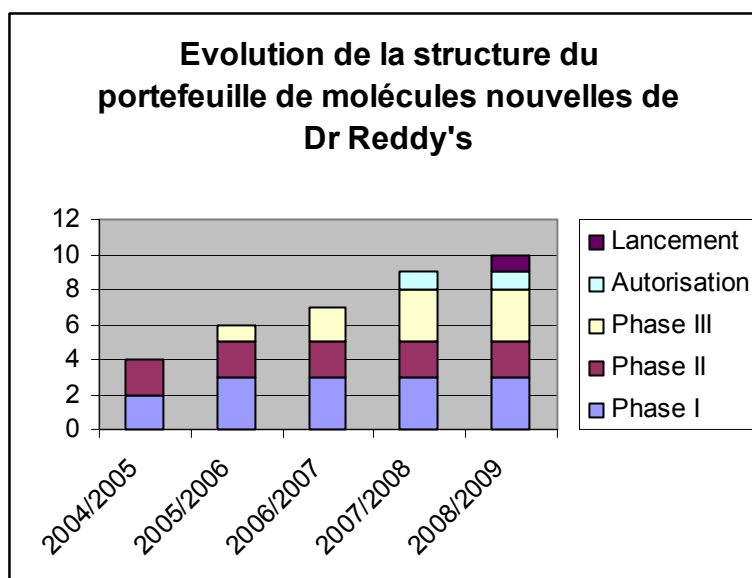
Les quelques molécules innovantes découvertes à ce jour ont donc toutes fait l'objet d'accords de partenariat précoces avec des laboratoires étrangers capables de les mettre sur le marché.

Lorsque Dr Reddy's a découvert en 1997 son premier médicament innovant contre le diabète, le DRF 2593, il l'a presque immédiatement revendu à Novo Nordisk, de même que son successeur le RF 2725 l'année suivante. Le DRF 4158 a quant à lui été vendu à Novartis, moyennant un paiement initial de 55 millions de dollars et la signature d'un contrat prévoyant le versement dans un premier temps de paiements d'étapes associés à chacune des phases conduisant à la mise sur le marché et dans un deuxième temps de royalties sur les ventes. Le système est simple : plus la molécule est prometteuse, plus elle

va loin dans le processus de mise sur le marché, et, si elle est retenue in fine, plus elle remporte de succès dans les pharmacies.

La première molécule innovante du laboratoire indien, concédée à Novo Nordisk, n'arrivera sur le marché qu'en 2008. D'ici là, Dr Reddy's doit se contenter des paiements initiaux et d'étapes.

Le partenariat avec des laboratoires étrangers seuls capables de porter les molécules jusqu'au bout est une nécessité acceptée mais potentiellement coûteuse en cas de succès du médicament. C'est pourquoi Dr Reddy's, progressivement, repousse la phase de concession ou de partage des droits.



Depuis 2002, aucune molécule n'est ainsi revendue avant la phase II. Cela élimine au passage certaines candidates, accroît les coûts et les risques, mais est au final plus rémunérateur, comme le montre le tableau suivant :

	Essais précliniques	Phase I	Phase II	Phase III
Paiement initial	2	5	10	15
Paiements d'étape	15	25	35	50
Royalties (%)	7	10	20	25

Ranbaxy est également engagé sur le segment des molécules innovantes, et y affiche des objectifs extrêmement ambitieux : en 2012, il devra réaliser 40 % du chiffre d'affaires grâce à cette activité.

Le laboratoire a connu quelques succès dans le domaine de l'asthme, de l'urologie (partenariat avec Schwarz Pharma) et avec la ciphalexine (partenariat avec GlaxoSmithKline).

Dans les deux derniers exemples, le contrat passé avec le laboratoire étranger prévoit un partage géographique des droits, une zone du globe revenant à chacun des partenaires.

Récemment, Ranbaxy a passé un contrat de partenariat de recherche avec GlaxoSmithKline, dont l'originalité est d'intervenir en amont de la découverte. Il est prévu que Ranbaxy intervienne juste après la phase de découverte pure, mais avant les essais cliniques, dans la phase de screening et de validation des cibles, GSK gardant la maîtrise du reste.

Les termes de ce contrat sont très intéressants, car ils montrent bien où se situent aujourd'hui les forces, mais également les faiblesses de la recherche pharmaceutique du sous-continent. Incapables d'assumer le coût des essais cliniques, les laboratoires indiens restent encore très faibles dans la phase la plus stratégique, celle de la découverte pure, alors qu'ils sont compétitifs dans la phase intermédiaire de validation expérimentale.

Cette faiblesse dans la phase de recherche pure est telle que les deux leaders indiens de l'innovation, Ranbaxy et Dr Reddy's, ont chacun été contraints, malgré des coûts, on l'a vu, jusqu'à dix fois supérieurs, de créer chacun leur centre de recherche aux Etats-Unis. Interrogés sur ce sujet, les cadres de Ranbaxy que nous avons rencontrés l'ont bien expliqué : l'implantation d'unités de recherche aux Etats-Unis permet, outre l'avantage que cela présente en termes d'image, et outre le fait de disposer d'un personnel de grande qualité au contact direct des besoins du premier marché visé, d'être au contact direct de l'actualité scientifique et universitaire. Chez Dr Reddy's, le partage des rôles imaginé dans le contrat conclu par Ranbaxy et GSK se retrouve en interne : le centre d'Atlanta, créé en 2000, assure la phase de découverte pure, tandis qu'Hyderabad teste et valide. A l'avenir, Hyderabad devrait progressivement s'aventurer aussi dans la phase la plus amont, mais tel n'est pas encore le cas aujourd'hui.

Les stratégies commerciales

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce ne sont pas aujourd'hui les big pharma qui rachètent les laboratoires indiens les plus prometteurs, mais ces derniers qui jettent leur dévolu sur des cibles (modestes, certes) américaines ou européennes.

Comment l'expliquer ?

Il faut se représenter la situation actuelle des génériqueurs indiens : fabricants à bas coûts de produits de bonne qualité, ils voient se profiler à l'horizon des quatre prochaines années l'eldorado des 80 milliards de dollars de ventes annuelles de médicaments qui vont tomber dans le domaine public. Pour en tirer profit, il ne leur manque a priori qu'une chose : l'accès aux marchés américain et européens. Comment distribuer leurs produits ?

Deux stratégies de pénétration, non exclusives l'une de l'autre d'ailleurs, sont possibles. On prendra à titre d'illustration le marché américain. La première stratégie consiste à conclure des partenariats avec des laboratoires bien implantés. Ranbaxy l'a fait avec Eli Lilly et Bristol Myers Squibb, Cipla s'alliant quant à lui avec Ivax et Watson Pharma. La seconde, plus risquée, consiste à distribuer soi-même ses produits. On peut alors créer à cet effet une filiale locale, comme l'a fait Dr Reddy's, ou bien racheter une entreprise disposant d'un réseau de distribution déjà constitué, comme Ranbaxy avec Ohm Laboratories.

La solution du rachat, la plus coûteuse et la plus risquée, est pourtant celle qui a le vent en poupe.

Le tableau suivant dresse une liste de telles opérations pour la période 1995-mi 2004 :

Année	Acheteur	Cible	Pays	Montant de l'opération M\$
1995	Ranbaxy	Ohm Labs	Etats-Unis	ND
1997	Sun Pharma	Caraco ⁴	Etats-Unis	7,5
1998	Wockhardt	Wallis	Royaume-Uni	9
2000	Ranbaxy	Basics	Allemagne	8
2000	Ranbaxy	Veratide	Allemagne	5
2002	Ranbaxy	Signature	Etats-Unis	ND
2002	Unichem	Niche Generics	Royaume-Uni	5
2002	Dr. Reddy's	BMS	Royaume-Uni	16
2003	Wockhardt	CP Pharma	Royaume-Uni	20
2003	Zydus Cadila	Alpharma	France	6,6
2003	Sun Pharma	Caraco ⁵	Etats-Unis	42
2004	Ranbaxy	RPG Anventis	France	84
2004	Glenmark	Lab Klinger	Brésil	5
2004	Dr. Reddy's	Trigenesis	Etats-Unis	11
2004	Jubilant Organosys	PSI group	Belgium	6
TOTAL				236

⁴ Prise de participation à hauteur de 36,5 %

⁵ Renforcement de la position pour atteindre 63 %

Le rachat d'Aventis RPG par Ranbaxy au début de 2004 reste à ce jour la plus grosse opération (84 millions de dollars). Plus que le total des montants, qui s'élève seulement à 236 millions de dollars, contre 10 milliards de dollars de transactions semblables à l'échelle mondiale, c'est le nombre d'opérations qui est remarquable, en dépit des problèmes de digestion que peut comporter, pour un laboratoire indien, l'absorption d'une entreprise américaine ou européenne.

Pourquoi tant d'opérations ?

On a vu combien il était important, pour les génériqueurs indiens, d'accéder rapidement aux marchés les plus lucratifs. Or, parmi les différentes solutions possibles, l'acquisition d'une entreprise locale, avec son habitude du régulateur, son réseau commercial et ses marques, est celle qui permet, d'emblée, la présence la plus forte.

La stratégie internationale de Ranbaxy, que nous ont exposée Ameet H. Desai, vice-président en charge des fusions et acquisitions, et deux de ses collaborateurs (dont Abhishek Singhal, manager et ancien élève de l'ESSEC, un cas isolé au sein d'équipes formées majoritairement en Inde ou aux Etats-Unis), est tout entière guidée par cette constatation.

Ranbaxy souffre encore aujourd'hui de son échec en Allemagne. Quand le laboratoire indien a voulu investir le marché allemand en l'an 2000, il a commis l'erreur, d'après nos interlocuteurs de Delhi, d'être trop timoré. Le rachat pour 8 millions de dollars de Basics GmgH, la très modeste branche « génériques » de Bayer, avec une part de marché quasiment nulle, ne lui a pas permis de faire la percée espérée, pas plus que celui, pour 5 millions de dollars, de la marque Veratide (médicament contre l'hypertension). Quatre ans plus tard, le chiffre d'affaires local de Ranbaxy n'est que de 14 millions de dollars sur un marché de 5 milliards de dollars, autant dire une goutte d'eau.

C'est pour ne pas reproduire la même erreur que Ranbaxy, en France, a racheté Aventis RPG, le 5^{ème} génériqueur, sur un marché dominé par les cinq premiers.

Les sociétés pharmaceutiques multinationales en Inde

Les multinationales sont aujourd'hui peu présentes en Inde

Les multinationales installées en Inde étaient en situation de monopole dans les années 1950, important des formulations et les commercialisant sur place. Il s'agissait principalement de produits génériques bon marché. En raison des pressions exercées par le gouvernement indien au travers de la mise en place de droits de douane élevés sur les importations de produits finis, les multinationales ont installé en Inde des unités de production, important uniquement les substances actives requises pour leur fabrication.

Les années 1970 ont cependant marqué un tournant, avec l'introduction :

- de l' *Indian Patent Act* en 1971 qui supprime la reconnaissance des brevets sur les molécules (voir plus haut)
- du *Drug Price Control Order (DPCO)* qui instaure une politique drastique de contrôle des prix sur les produits considérés comme essentiels
- du *Foreign Exchange Regulation Act* de 1974 qui impose aux multinationales une participation maximale de 40% dans leurs co-entreprises indiennes, autorisation pouvant aller jusqu'à 51% pour celles ayant des activités à l'exportation

C'est sur ces bases que bien des multinationales (notamment les entreprises françaises) ont décidé de ne pas être présentes en Inde, estimant qu'elles auraient plus à y perdre qu'à y gagner. **Les parts de marché des multinationales sont alors tombées de 75% en 1970 à environ 35% actuellement.**

Une trentaine de multinationales sont aujourd'hui présentes en Inde, les principales étant GlaxoSmithKline, Aventis, Novartis, Eli Lilly, Pfizer et AstraZeneca.

En raison du système de contrôle des prix, de la fragmentation du secteur et de la faiblesse des systèmes de prise en charge, elles considèrent l'Inde avant tout comme **un marché de volumes, relativement peu attractif en termes de marges**, qu'ils approvisionnent en important des formulations (Aventis Inde ne produit que 40% des produits qu'elle commercialise)

A quelques exceptions près, **les multinationales utilisent rarement l'Inde comme une plateforme de production d'où elles alimenteraient les autres pays** (les multinationales ne génèrent que 10% des exportations). C'est notamment le cas de GlaxoSmithKline qui est pourtant la société pharmaceutique multinationale implantée depuis le plus de temps en Inde. En ce qui concerne les filiales qui approvisionnent quand même leur maison mère depuis l'Inde, leurs exportations ne représentent qu'une part négligeable de la production du groupe (moins de 1% dans le cas de Sanofi-Synthelabo). En valeur, Aventis Inde produit localement en propre 40% des produits qu'elle commercialise localement, mais 39% proviennent de tiers et seuls 21% sont importés (en volume, les % respectifs sont de 49%, 50% et moins de 1%).

De nombreuses sociétés internationales choisissent de ne pas lancer de nouveaux produits en Inde en raison de la non reconnaissance des brevets en Inde et surtout de la crainte d'un manque de confidentialité. « En Inde, il suffit de décrocher son téléphone pour avoir n'importe quelle information. ». Pour ces raisons de confidentialité, de nombreuses

multinationales refusent de fournir les informations nécessaires au *Central Drugs Laboratory* à Calcutta pour une autorisation de mise sur le marché en Inde.

On observe ainsi un clivage en Inde entre les sociétés pharmaceutiques multinationales, qui réclament instamment le respect d'accord sur les ADPIC par ce pays et une grande majorité des sociétés indiennes qui se battent pour maintenir le régime de l'*Indian Patent Act*. Ce clivage est fort bien reflété par les divergences de positions des deux principales associations professionnelles du secteur : l'IDMA (*Indian Drug Manufacturers Association*) qui regroupe plus de 500 fabricants indiens d'un côté, et l'OPPI (*Organisation of Pharmaceutical Producers of India*) de l'autre qui représente 70 sociétés, essentiellement multinationales, et se bat pour le respect de la propriété intellectuelle telle qu'elle est définie dans l'accord des ADPIC.

L'industrie du médicament est aujourd'hui confrontée à deux défis majeurs

Le secteur pharmaceutique connaît cependant à l'heure actuelle de profondes restructurations :

- La croissance des coûts de la recherche pour la mise au point de nouveaux produits
- Le développement des médicaments génériques
- La mise en œuvre de mesures énergiques de réduction des coûts dans les systèmes de santé nationaux

Les grands laboratoires pharmaceutiques sont donc aujourd'hui confrontés à deux défis majeurs susceptibles de créer de nouvelles opportunités en Inde mais aussi de remettre en cause l'attractivité des pays développés comme la France.

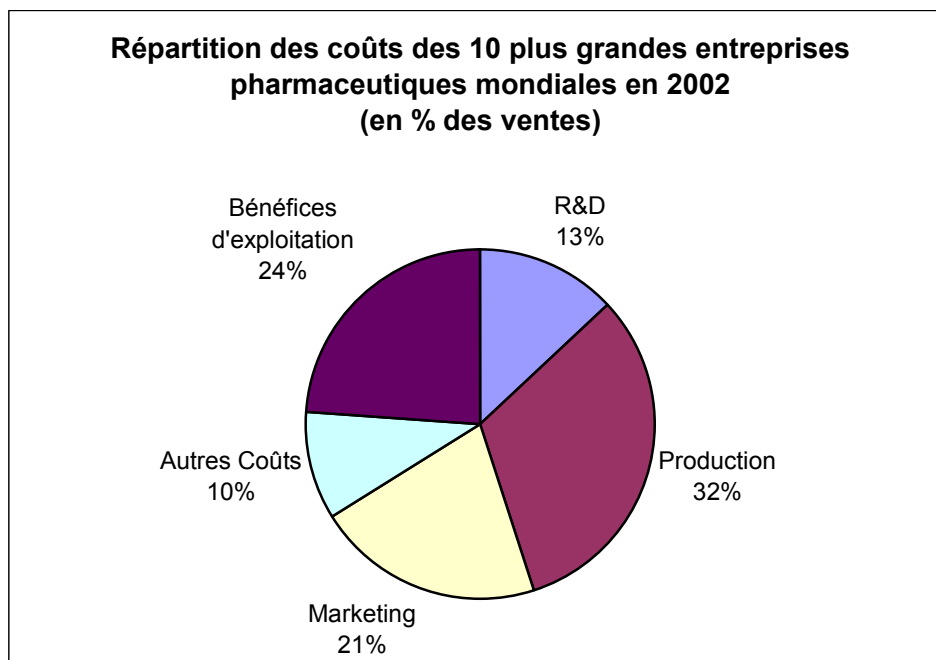
La recherche et le développement de nouveaux médicaments est un processus long et coûteux qui doit aujourd'hui relever le double défi de nouvelles technologies, désignées sous le nom de « biotechnologies » (génomique, chimie combinatoire...) et de proposer des innovations économiquement satisfaisantes. **L'augmentation des coûts de recherche et de développement pèse sur le lancement de nouvelles molécules** : en dix ans, le coût de la mise au point d'un nouveau produit a été multiplié par un facteur proche de quatre, pour atteindre aujourd'hui un ordre de grandeur généralement estimé à quelque 800 millions de dollars. C'est le coût du développement (essais cliniques) qui a le plus augmenté du fait des exigences croissantes des autorités d'enregistrement qui demandent toujours plus d'études portant sur un nombre plus élevé de patients. La tentation de délocaliser les essais cliniques vers les pays en voie de développement est grande. Et pour cause, ce poste constitue la partie la plus coûteuse de la mise au point d'un remède (les essais cliniques représentent approximativement 70% du temps et des coûts de développement d'un médicament). Aujourd'hui les groupes affichent clairement vouloir effectuer des économies sur ce poste.

Le second défi concerne **le maintien des centres de production du médicament en Europe et aux Etats-Unis, problématique qui renvoie à la question classique de la compétitivité par les coûts.**

Les pays qui savent combiner des coûts de production faibles et une protection adéquate de la propriété individuelle sont donc bien positionnés pour attirer les grands groupes pharmaceutiques.

Quelques spécificités de l'économie industrielle du médicament – quels sont les facteurs de compétitivité ?

Cette partie s'efforce de dégager les caractéristiques de l'économie industrielle du médicament et les paramètres d'attractivité pour cette industrie.



La chaîne du médicament comporte plusieurs maillons que l'on regroupera en cinq principaux, la découverte du médicament, le développement, la production du principe actif, la production finale et le conditionnement et la commercialisation.

A chaque phase, ses facteurs de compétitivité. Il est probable que les multinationales développeront chacun de ces segments là où les conditions seront les plus avantageuses pour eux.

En ce qui concerne **la recherche** (étape durant 2-3 ans), l'étude menée par Rexervices dans [9] a rappelé que le médicament, très intensif en R&D, se conçoit de plus en plus au sein des clusters où travaillent des équipes de recherche des laboratoires pharmaceutiques, des start-up de biotechnologies et des établissements de recherche publique. La compétitivité d'un pays pour mener une recherche pharmaceutique dépend donc de la présence et de la qualité de ces clusters. Malgré la qualité reconnue des chercheurs indiens (beaucoup ont d'ailleurs des postes clés dans les départements de recherche des multinationales), la recherche en Inde est encore embryonnaire et aucune multinationale n'a de projet sérieux en recherche en Inde. La recherche en Inde ne devrait pas générer d'importants flux financiers à court et moyen terme, hormis sous la forme de contrats de recherche.

La phase de développement qui consiste dans la réalisation des essais cliniques⁶ (sept ans en moyenne), dépend d'autres facteurs. Ces essais sont souvent effectués dans plusieurs zones géographiques, afin de prendre en compte les caractéristiques de diverses populations. S'agissant de travaux « externes » qui ont souvent lieu en milieu hospitalier, ils peuvent être effectués dans des pays où l'entreprise n'a pas d'unité de recherche. Des expérimentations doivent être conduites rapidement sur un grand nombre de patients : Il faut en premier lieu que les procédures d'autorisation administrative d'essai clinique soient rapides. Ensuite, le recrutement des patients et des médecins investigateurs doit s'effectuer rapidement, et aux coûts les plus faibles. Cela suppose que les structures hospitalières soient sensibles et ouvertes à ces essais, voire incitées à les mener.

Dans le domaine de production, on distingue les molécules sous brevet et les génériques.

Concernant les molécules sous brevet, la production du principe actif (l'essence du médicament) se réalise en général dans des usines de chimie fine qui mettent en jeu des processus de fabrication moderne, ce qui demande d'importants investissements et exige une main d'œuvre et des infrastructures de qualité. Les rendements d'échelle sont donc en général élevés. Pour ces usines, peu importe la proximité d'un important marché étant donné que les coûts de transport du principe actif sont faibles par rapport aux coûts de production. Le respect du droit de propriété industriel étant primordial (les molécules sont protégées par des brevets), la localisation de la production doit se faire dans un pays où la propriété individuelle est respectée, ce qui exclut l'Inde pour le moment (seules les molécules découvertes après 2005 donc commercialisées à partir de 2015 seront concernées par les accords ADPIC)

La production finale (galénique) et le conditionnement des médicaments sont quant à eux des activités intensives en main d'œuvre. Les coûts de la main d'œuvre sont donc déterminants, d'autant plus que ces usines dégagent une faible valeur ajoutée et sont six à huit fois plus petites que les usines d'envergure internationale fabricant les principes actifs. D'après [9], ces usines peuvent se situer dans les pays émergents, à condition de ne pas être trop éloignées des marchés finaux. Pour desservir les marchés européens, l'Inde semble donc aujourd'hui trop éloignée pour les desservir directement.

La production des génériques représente 10% du marché mondial et cette part devrait doubler d'ici cinq ans. La production de génériques est particulière et conjugue à la fois des processus de production capitalistique (la production du principe actif du générique) et intensif en main d'œuvre (le conditionnement). Au total, ces processus de production demeurent intensifs en main d'œuvre et la concurrence se fait par les coûts. Lorsque les médicaments génériques sont susceptibles d'être produits à grande échelle, la barrière de la distance diminue et la production de génériques peut alors se déplacer dans des pays d'Asie comme l'Inde pour desservir directement les grands marchés.

Il est probable que les multinationales développeront chacun de ces segments là où les conditions seront les plus avantageuses pour eux. On ne peut donc exclure qu'un groupe

⁶ Les essais cliniques se font en quatre phases :

- Phase 1 (tolérance et dosage) : essais sur 20 à 100 volontaires sains
- Phase 2 (effets thérapeutique et effets secondaires) : essais sur 100 à 500 malades volontaires
- Phase 3 (vérification statistique de l'efficacité et de la tolérance en comparaison aux thérapeutiques de référence ou au placebo)
- Phase 4 (modification des dosages et nouvelles applications) : après le début de la commercialisation

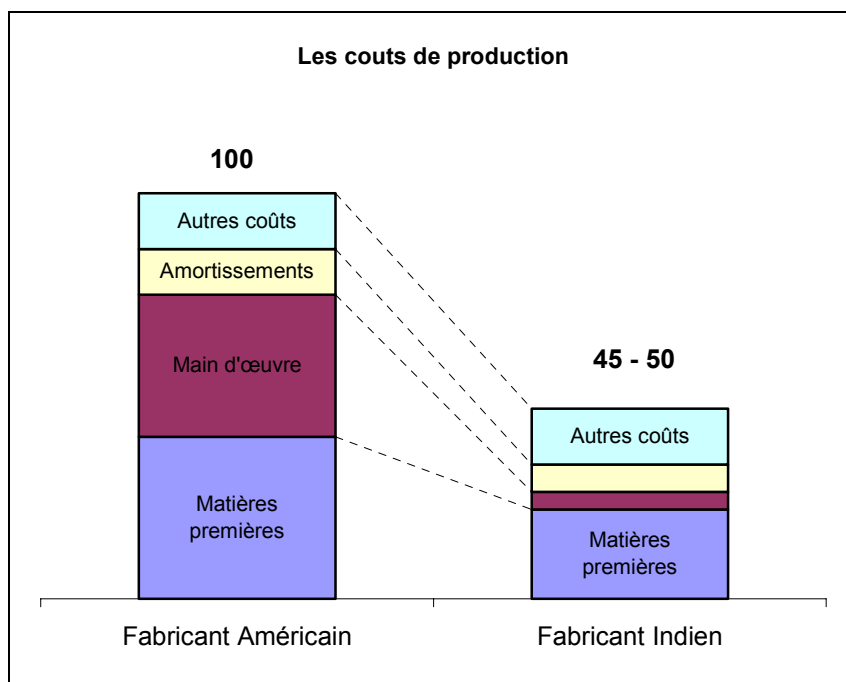
développe ses recherches en Europe ou aux Etats-Unis, effectue une grande partie de ses essais cliniques dans un pays émergent comme l'Inde, produit son principe actif en France, conditionne son médicament en République Tchèque, produit ses produits génériques en Inde et ce, pour des ventes sur l'ensemble des marchés européens et américains.

L'Inde est bien positionnée pour attirer des grands laboratoires pharmaceutiques avec des coûts compétitifs et une amélioration de la protection de la propriété intellectuelle

Des coûts de production compétitifs

Selon une étude du cabinet de conseil en stratégie Monitor [2], les sociétés pharmaceutiques qui produisent en Inde bénéficient, par rapport à une implantation en Amérique du Nord, d'un certain nombre d'avantages :

- les coûts de main d'œuvre sont de 85 à 90% inférieurs
- une usine approuvée par la FDA coûte en Inde entre 30% et 50% moins cher qu'aux Etats-Unis
- 40 à 50% d'économies sur les achats de matières premières. Les principes actifs peuvent être fabriqués sur place à 40/50% du coût du marché américain de par les économies précitées (amortissement et main d'œuvre). Les excipients et les produits intermédiaires s'achètent 20 à 30% moins cher en Inde qu'aux Etats-Unis



Les conditions de travail sont excellentes en Inde

L'Inde compte le plus grand nombre de scientifiques anglophones au monde, derrière les Etats-Unis et est dotée d'une main d'œuvre instruite, qualifiée et flexible.

L'Inde a su adopter une législation favorable à la coopération internationale

- Au niveau réglementaire, adoption des standards de l'ICH (International Conference of Harmonisation)
- Amélioration de la protection de la propriété intellectuelle : le gouvernement indien s'est engagé à respecter les accords ADPIC sur la propriété intellectuelle des molécules à partir du 1^{er} janvier 2005, créant de ce fait un environnement réglementaire favorable au lancement de médicaments innovants dans le pays.
- Mise aux normes GMP des sites de production : 61 sites de production indiens ont été approuvés par la FDA.

Une activité de R&D en Inde permettrait de réduire les coûts et les cycles de développement des nouveaux candidats médicaments

La réalisation des essais cliniques en Inde, notamment pour les phases 2 et 3, permettrait de réduire les coûts et les cycles de développement des nouveaux médicaments, de par :

- l'abondance de patients et le temps de recrutement réduit (facteur de 1 à 3 avec les Etats-Unis),
- un système hospitalier développé,
- des cliniciens parlant anglais,
- des coûts très compétitifs (voir plus haut),
- une grande diversité génétique.

Les essais cliniques coûteraient ainsi jusqu'à cinq fois moins cher qu'aux Etats-Unis.

Les essais cliniques ne s'y sont pourtant pas encore massivement développés. Le gouvernement indien a en effet très tôt voulu protéger les patients du sous-continent. Les essais de phase I ont longtemps été interdits aux compagnies étrangères, de manière à éviter que les patients indiens ne deviennent les cobayes du monde. Cette interdiction pourrait être levée prochainement⁷. Par ailleurs les essais cliniques de phase II et III sont également interdits s'ils ne sont pas réalisés simultanément dans un pays avancé.

L'Inde est une base idéale pour la fabrication de médicaments génériques

Le coût étant devenu le facteur essentiel de performance des entreprises de génériques, l'Inde est aujourd'hui une base idéale pour la fabrication de produits génériques destinés à l'exportation.

Certains groupes pharmaceutiques locaux fournissent déjà des principes actifs aux sociétés multinationales présentes sur les marchés nord-américain et européen. Entre autres, Eli Lilly et Bristol-Myers Squibb se fournissent auprès de Ranbaxy, Ferring auprès de Wockhardt et Cyanamid auprès de Lupin.

⁷ Entretien chez Dr. Reddy's

Exemples de sociétés multinationales sous traitant la production de certains produits en Inde :

Acheteur	Pays	Produit	Fournisseur
Eli Lilly	Etats-Unis	Substances actives	Ranbaxy
Bristol Myers Squibb	Etats-Unis	Doxycycline, et substance active de l'Amoxiciline	Ranbaxy
Ferring	Pays-Bas	Substances actives	Wockhardt
Cyanamid	Etats-Unis	D2aminobutanol (intermédiaire)	Lupin
Wyeth	Etats-Unis	Intermédiaires	Lupin
Merck Generics	Etats-Unis	Cephalosporins	Lupin
Aventis	Europe	Glibenclamide	Aventis Inde

Pour le moment, les génériqueurs américains et européens restent cependant timides sur leurs investissements en Inde, qui pourraient leur permettre de bénéficier à peu près des mêmes avantages compétitifs que les génériqueurs locaux. Sandoz (activités génériques de Novartis) s'engage pourtant peu à peu dans cette voie : le centre de recherche créé en 1999 à Thane, dans la banlieue de Bombay, devait s'étendre cette année, en passant de 130 à 200 chercheurs. En février 2004, la filiale de Novartis a été la première entreprise internationale à obtenir de la FDA l'autorisation de commercialiser un générique conçu en Inde, en l'espèce un médicament contre les troubles gastriques. Pour compléter l'ensemble, Sandoz vient d'inaugurer une nouvelle usine de fabrication de comprimés aux standards de la FDA à Kalwe, près de Bombay.

Quid de la production de molécules innovantes en Inde ?

Les sociétés multinationales sont très prudentes et attendent un respect réel du droit de la propriété intellectuelle.

Le seul exemple de médicament innovant dont la production a été délocalisée en Inde est celui du médicament antidiabétique Daonil qui sera produit sur le site d'Aventis Pharma à Goa .

Comme les médicaments concernés par les accords ADPIC ne seront en fait commercialisés qu'à partir de 2015, il n'y a pas d'urgence. Selon GlaxoSmithKline, les multinationales prendront un certain temps avant de décider de produire des molécules innovantes en Inde pour les réexporter vers l'Europe et les Etats-Unis.

L'Inde se positionne sur le marché des essais cliniques

Les essais cliniques représentent 70% des dépenses consacrées au développement d'un nouveau produit. Les grands laboratoires pharmaceutiques voient donc un intérêt majeur à bénéficier de coûts moindres. Novartis, Pfizer, GlaxoSmithKline et Eli Lilly ont déclaré être très intéressées par le potentiel de l'Inde dans le domaine de la recherche sous contrat, des essais cliniques ou de l'implantation des centres de R&D. JP Garnier, PDG de

GlaxoSmithKline a notamment annoncé vouloir délocaliser 30% des essais cliniques commandités par son groupe en Inde et dans d'autres pays « à faible coût ». Le gain financier de cette manœuvre s'élèverait à 200 millions de dollars par an.

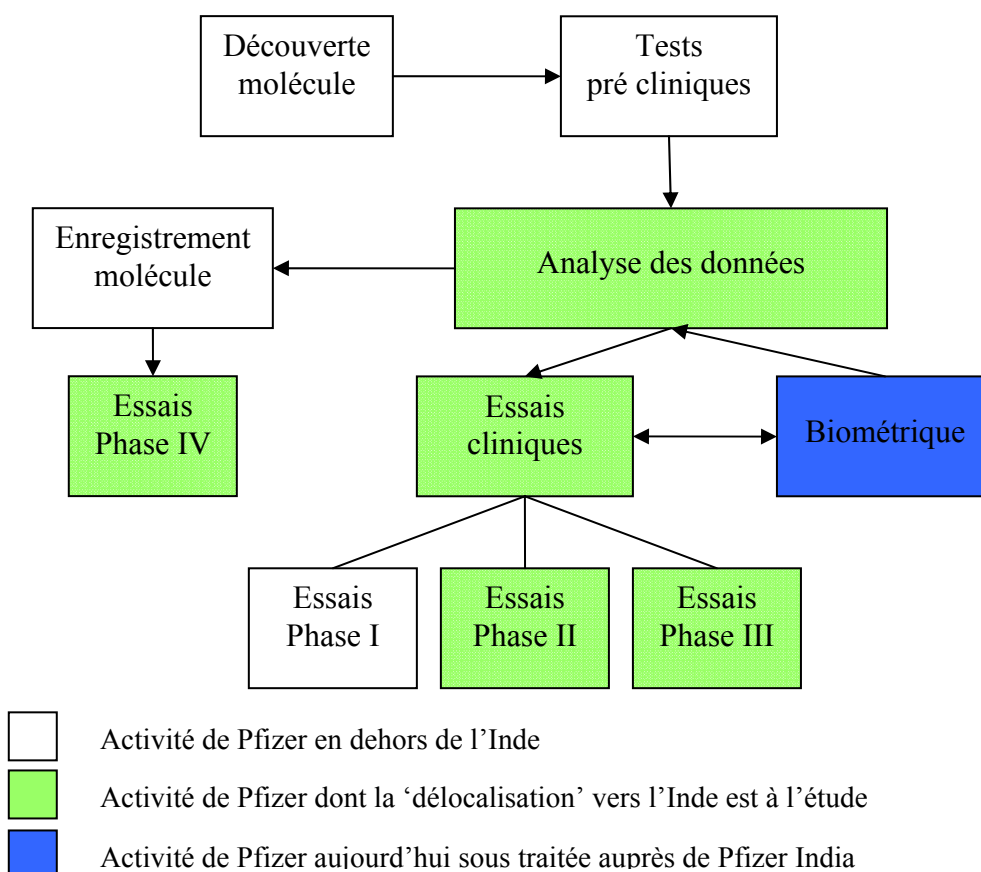
L'expérience Pfizer : la création d'un centre d'étude biométrique en Inde

Pfizer est la première multinationale à avoir investi dans une activité de développement de molécules en Inde. Elle a en effet investi plus de 10 millions de dollars depuis 1997 pour créer un centre de biométrie à Bangalore. La Direction du groupe américain a clairement affiché les raisons de cette décision : la disponibilité en Inde d'une main d'œuvre technique qualifiée (statisticiens et docteurs), maîtrisant l'anglais et dont le coût est bien inférieur qu'aux Etats-Unis.

Un audit interne de Pfizer a mis en évidence des résultats très satisfaisants de son premier centre en Asie :

- Le taux d'erreur du centre indien est de 2 pour 10.000 (9 pour 10.000 pour les autres centres internationaux). Le niveau des salaires en Inde permet en effet le recrutement d'un personnel plus qualifié et d'une équipe qualité plus nombreuse.
- Le temps de réponse est inférieur à 3 jours par demande pour le centre indien (plus de 14 jours pour les autres centres internationaux) – encore une fois, le niveau des salaires en Inde permet au centre d'accroître sa capacité de traitement et sa réactivité.

Le centre bio métrique de Pfizer en Inde est monté en puissance depuis, avec un investissement additionnel de 7 millions de dollars de 1997 à 2002. En 2002 le centre comptait 43 statisticiens et a réalisé 5% des projets biométriques de Pfizer dans le monde. Pfizer se prépare aujourd'hui à l'après 2005 et envisage de faire de l'Inde une base pour sa recherche clinique mondiale (plus de 15 études ont déjà été faites en Inde en phase II et III). La multinationale travaille aujourd'hui en partenariat avec le *Bombay College of Pharmacy* afin de soutenir la formation de chercheurs en tests cliniques



En attendant, l'expérience du centre de biométrie de Pfizer devrait créer des émules.

Novartis a aussi investi dans l'installation d'un centre en Inde pour leurs études statistiques

Le centre international de développement clinique de Novartis en Inde (NICCI), construit en 2002, est le quatrième centre de R&D de la société multinationale suisse (en plus de la Suisse, le Royaume-Uni et les Etats-Unis). Selon le Dr. Lira Parvez, directeur du NICCI, le site devrait travailler sur 15-20 projets en permanence.

Les Contract Research Organisations

Les *Contract Research Organisations* (CRO) sont des partenaires naturels des sociétés pharmaceutiques multinationales en Inde. Leurs services couvrent aujourd'hui l'ensemble de la recherche et développement. Un laboratoire peut sous-traiter chaque élément du développement de son médicament, de la découverte de l'action pharmaceutique d'une nouvelle molécule à la surveillance post commercialisation. Certains des CRO les plus importantes peuvent d'ailleurs fournir presque tous les services du développement. Plus d'une vingtaine de CRO réalise maintenant des ventes supérieures à 50 millions \$ et certains ont un chiffre d'affaires excédant 500 millions \$, les rendant comparables en taille à certains de leurs clients. Plusieurs CRO leaders internationaux sont déjà présentes en Inde dans ce domaine :

Tests	Sociétés
Tests de nouvelles molécules	Quintiles, Synhron
Etudes de bioéquivalence	Lotus Labs, Lambda, Apothecaries

Covance a notamment signé en juillet 2003 un accord avec *Siro Clinpharm Pvt, Ltd* pour conduire des essais en Inde. *Quintiles transnational Corp (NC)* a mené à ce jour plus de 90 essais de phase II et III en Inde.

La multiplication de ces partenariats semble une opportunité que certains ont déjà saisie. On assiste ainsi à la mise en place de structure binationale dont le seul objet est de faciliter ces délocalisations. Aurigene, un centre de recherche indien employant 115 scientifiques à Bangalore, a basé une partie de son management aux Etats-Unis, dans le Massachusetts. Cette société a, depuis 18 mois, conduit 15 projets de recherche pour des structures américaines.

Ces « délocalisations » auront permis à des majors de l'industrie pharmaceutique de commercialiser de nouvelles spécialités pharmaceutiques.

Laboratoire	Produit	Détails
Allergan	Zymar® (gatifloxacine) traitement des conjonctivites	Phase III réalisée en Inde par Quintiles Produit co-développé par Lupin (Bombay)
Eli Lilly	Symbyax® traitement de la dépression bipolaire	Essai réalisé en Inde par Quintiles Approuvé par la FDA en déc 2003
Pfizer	Vfend® (voriconazole), antifongique	Essais multicentriques et multi pays dont l'Inde – Approuvé par la FDA en 2001
Pfizer	Zitromax®, antibiotique qui combiné à de la chloroquine est utilisé dans le traitement de la malaria	Essais en cours

Une certaine timidité néanmoins

Toutefois, les multinationales restent très prudentes en raison du manque de protection de la propriété intellectuelle. La plupart des multinationales émettent des réserves quant à la capacité de l'Inde à respecter l'accord ADPIC dès 2005. De surcroît, le système actuel d'émission des autorisations de mise sur le marché ne garantit aucunement la confidentialité des données concernant les médicaments. Cette situation amène non seulement des multinationales à ne pas lancer certains produits en Inde mais également à n'investir en R&D en Inde que de manière extrêmement sélective.

Table des matières

Résumé.....	3
Introduction	5
Le contexte indien : de moins en moins de réglementation, de plus en plus de propriété intellectuelle.....	6
La santé en Inde.....	6
Le marché indien en quelques chiffres.....	6
Le deuxième amendement.....	7
Environnement fiscal et réglementaire : un mélange d'incitations et d'obstacles	7
L'éducation et la recherche publique.....	8
Le contrôle des prix.....	8
Les accords OMC.....	9
Les accords de Doha et les licences obligatoires.....	10
La contrefaçon.....	10
Les laboratoires indiens : un esprit de conquête	12
L'émergence de l'industrie pharmaceutique indienne.....	12
La montée en gamme de l'Inde	13
Les substances actives	15
La bataille des génériques.....	16
Les génériques haut de gamme.....	17
Recherche	20
Molécules nouvelles	21
Les stratégies commerciales	25
Les sociétés pharmaceutiques multinationales en Inde	27
Les multinationales sont aujourd'hui peu présentes en Inde.....	27
L'industrie du médicament est aujourd'hui confrontée à deux défis majeurs.....	28
Quelques spécificités de l'économie industrielle du médicament – quels sont les facteurs de compétitivité ?	29
L'Inde est bien positionnée pour attirer des grands laboratoires pharmaceutiques avec des coûts compétitifs et une amélioration de la protection de la propriété intellectuelle ³¹	
L'Inde est une base idéale pour la fabrication de médicaments génériques.....	32
Quid de la production de molécules innovantes en Inde ?	33
L'Inde se positionne sur le marché des essais cliniques.....	33
Table des matières	38
Nos interlocuteurs.....	39
Bibliographie.....	40

Nos interlocuteurs

Associations et groupements professionnels :

- Organisation of Pharmaceutical Producers of India (OPPI)
- All India Biotech Association – Southern Chapter
 -
- Indian Drug Manufacturers' Association (IDMA)
 -
- Bulk Drug Manufacturing Association (BDMA)
- Federation of Indian Chambers of Commerce and Industry (FICCI)
 -

Compagnies pharmaceutiques indiennes :

- Dr Reddy's Laboratories
 - , rajagopalanr@drreddys.com
- Ranbaxy
- Aurobindo Pharma R&D Centre
 -
 -
 -

Compagnies pharmaceutiques multinationales :

- GlaxoSmithKline
- Aventis Pharma Inde
- Sanofi-Synthelabo
 -

Mission économique :

- Mission économique, Consulat général de France à Bombay

Bibliographie

- [1] Market Intelligence, Annual Report 2003
- [2] Outsourcing Opportunities in Indian Pharmaceutical Industry, OPPI – Monitor Group Collaboration
- [3] Analysis of the Indian Pharmaceutical Industry, Hemant N.Joshi, Pharmaceutical Technology, January 2003
- [4] Conference on clinical research, road map for India, 24-25 september 2003, New Dehli, Confederation of Indian Industry.
- [5] The Emerging Face of India Pharm Inc., KPMG Consulting Pvt Ltd, Pharmaexpo 2003, 14 november 2003.
- [6] IMS Market Prognosis 2002-2006, India
- [7] L'industrie pharmaceutique en Inde, fiche DREE Inde (27 septembre 2002)
- [8] Le secteur pharmaceutique en Inde, Caractéristiques, perspectives et enjeux (Etude du réseau des missions économiques en Inde)
- [9] Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française, Rexervices Avril 2004