

Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 décembre 2018

Par Nicolas PLAZARD

Né le 11 septembre 1987 à Périgueux

Enjeux et aspects réglementaires de l'ouverture d'une filiale par un laboratoire pharmaceutique européen : exemple du Pérou

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Serge BATTU

Examineurs :

Madame le Professeur Marylène VIANA

Monsieur le Professeur Serge BATTU

Monsieur le Doyen Jean-Luc DUROUX

Madame Céline GAUTRAND-POIREE

Présidente

Directeur

Juge

Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 décembre 2018

Par Nicolas PLAZARD

Né(e) le 11 septembre 1987 à Périgueux

**Enjeux et aspects réglementaires de l'ouverture d'une
filiale par un laboratoire pharmaceutique européen :
exemple du Pérou**

Thèse dirigée par Monsieur le Professeur Serge BATTU

Examineurs :

Madame le Professeur Marylène VIANA

Monsieur le Professeur Serge BATTU

Monsieur le Doyen Jean-Luc DUROUX

Madame Céline GAUTRAND-POIREE

Présidente

Directeur

Juge

Juge



Liste des enseignants

Le 1^{er} septembre 2017

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (Renouvelé jusqu'au 1 ^{er} novembre 2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (1 ^{er} novembre 2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

Remerciements

Au terme de ces nombreuses années d'études et de cette ultime aventure que fût l'écriture de cette thèse, je tiens à adresser mes remerciements :

À mon jury de thèse,

Madame le Professeur Marylène Viana,

Je vous remercie de m'accorder l'honneur de présider mon jury. Je tiens également à vous remercier pour la qualité de vos enseignements, et pour les valeurs que vous transmettez à vos étudiants.

Monsieur le Professeur Serge Battu,

Je souhaite vous remercier d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir permis, par vos enseignements et votre vision de la Pharmacie, d'en appréhender tous les aspects, tant sur la partie Qualité que sur les autres.

Monsieur le Professeur Jean-Luc Duroux, Doyen de la faculté de pharmacie de Limoges,

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et je tiens à vous remercier pour l'intérêt que vous suscitez pour la Pharmacie dans votre façon d'enseigner, ainsi que pour votre disponibilité pour vos étudiants.

Madame Céline Gautrand-Poirée, responsable du département Amérique latine des Laboratoires Servier

Céline, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te suis également extrêmement reconnaissant pour le temps que tu m'as accordé sur ce sujet, pour ton expérience, pour ta rigueur, ton énergie et pour mon initiation aux subtilités de la gastronomie péruvienne. Merci !

À ma famille,

Merci à mes parents, Nathalie et Jean-Claude, pour leur patience, leurs conseils et leurs encouragements infatigables !

Merci à mon frère et à Jessica pour leur soutien et leur présence.

Merci à tous, grands-parents, oncles et tantes, cousins, cousines pour votre soutien dans mon aventure, vous êtes formidables !

À Claire,

Merci d'être là. Merci pour ton soutien, sous toutes ses formes. Merci pour ta sagesse, ton sens de la vie, ta tendresse ; ta joie éclatante et ton sourire illuminent mes jours, tu es mon monde !

À toutes ces rencontres marquantes,

Merci à vous, Nico, Yav, Sam, Ash, Yaya et tous les autres pour ces merveilleux moments et ces interminables soirées !

Merci à vous, Gilles et Anne-Laure (et n'oublions pas Vany !), et à toute votre famille pour votre gentillesse, votre prévenance et votre enthousiasme !

Merci à toi, Jean-Louis de m'avoir communiqué ta passion pour l'Amérique latine, et de m'avoir transmis un peu de ton expérience au cours de nos discussions.

Merci à tous mes amis que je n'ai pu citer ici, merci pour tous ces bons moments ensemble.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	17
Partie A	
I. L'environnement pharmaceutique.....	20
I.1. Les éléments clefs du marché.....	20
I.1.1. Les laboratoires pharmaceutiques.....	20
I.1.2. Les marchés porteurs : géographiques et thérapeutiques	21
I.1.3. Les flux de médicaments.....	24
I.1.4. Les perspectives	29
I.2. Le cadre normatif	30
I.2.1. Les politiques de santé.....	31
I.2.2. Les valeurs intrinsèques.....	32
I.2.2.1. La Qualité	33
I.2.2.2. La sécurité et l'efficacité des médicaments	39
I.2.3. Les agences règlementaires.....	40
I.3. L'environnement règlementaire pour un laboratoire pharmaceutique européen	41
I.3.1. L'enregistrement.....	41
I.3.2. Le suivi post-enregistrement.....	43
I.3.3. L'exportation.....	44
I.4. Les stratégies d'accès à un autre marché	46
I.4.1. L'accès au marché	46
I.4.2. Le choix du marché	48
I.4.3. L'Amérique latine.....	51
I.4.3.1. Sur le plan géopolitique.....	51
I.4.3.2. Sur le plan du marché pharmaceutique.....	55
I.4.3.3. Sur le plan sanitaire	57
Partie B	
II. Le Pérou.....	61
II.1. Présentation.....	61
II.2. Le marché pharmaceutique péruvien	68
II.3. Le système de santé péruvien	69
II.3.1. Les acteurs du système de santé péruvien actuel	69
II.3.1.1. L'organisation des institutions péruviennes	69
II.3.1.2. Les acteurs du système de soins au Pérou.....	75
II.3.2. Les réformes à venir concernant le système de santé péruvien.....	77
II.4. Organisation légale et règlementaire de l'implantation au Pérou.....	78
II.4.1. L'entité légale	78
II.4.2. Les responsabilités associées au statut de laboratoire pharmaceutique.....	81
II.4.3. L'évolution de la réglementation	84
II.5. La mise sur le marché et la gestion des enregistrements.....	87
II.5.1. L'enregistrement des produits et leur mise sur le marché.....	87
II.5.2. L'importation de médicaments de l'étranger	91
III. Les difficultés et spécificités péruviennes à l'ouverture de la filiale sur place	92
III.1. Discussion sur les aspects légaux, sociétaires et structurels de la filiale.....	92
III.2. Discussion sur les aspects règlementaires.....	93
III.3. Discussion sur les particularités d'accès au marché	95

Conclusion	96
Références bibliographiques	98
Serment de Galien	105

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament (France)
ASEAN	Association of South East Asian Nations c.-à-d. Association des Nations de l'Asie du Sud-Est
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAN	Communauté andine des Nations
CE	Commission Européenne
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use c.-à-d. Comité des médicaments à usage humain
CLV	Certificat de Libre Vente
CSP	Code de Santé Publique
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use c.-à-d. Comité des médicaments à usage vétérinaire
CPP	Certificat de Produit Pharmaceutique
DCP	Decentralized Procédure c.-à-d. Procédure Décentralisée
Digemid	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas c.-à-d. Direction Générale des Médicaments, Produits et Drogues
EMA	European Medicine Agency c.-à-d. Agence Européenne du Médicament
EPS	Entidad Prestadora de Salud c.-à-d. Entité Prestataire de Santé

FDA	Food and Drug Administration c.-à-d. Agence américaine des produits Alimentaires et Médicamenteux
GCC	Gulf Cooperation Council c.-à-d. Conseil de Coopération du Golfe
HR	Humidité Relative
IBD	International BirthDate c.-à-d. Date de Naissance Internationale
ICH	International Conference on Harmonisation puis International Council for Harmonisation c.-à-d. Conseil International d'Harmonisation
ISO	International Standardization for Organization c.-à-d. Organisation Internationale de Normalisation
Mercosur	Mercado Comun del Sur c.-à-d. Marché commun du Sud
Minsa	Ministerio de Salud pública del Perú c.-à-d. Ministère de la Santé du Pérou
MRP	Mutual Recognition Procedure c.-à-d. Procédure de Reconnaissance Mutuelle
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
ONU	Organisation des Nations Unies
OPS	Organisation Panaméricaine de la Santé

PANDRH	Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization c.-à-d. Groupe de Travail Panaméricain pour l'Harmonisation Règlementaire des Médicaments
PIB	Produit Intérieur Brut
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme c.-à-d. Système de Coopération en matière d'Inspection Pharmaceutique
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee c.-à-d. Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMP	Risk Management Plan c.-à-d. Plan de Gestion des Risques
RMS	Reference Member State c.-à-d. État Membre de Référence
UE	Union européenne
Unasur	Union des Nations Sud-Américaines
USD	United States dollar c.-à-d. dollar américain
VUCE	Ventanilla Unica de Comercio Exterior c.-à-d. Portail Unique du Commerce Extérieur

:

:

Table des illustrations

Figure 1 : Dépenses de santé par habitant en USD (dollars des États-Unis) et en pourcentage du PIB (Produit Intérieur Brut) dans les pays de l'OCDE. Données 2017. [2] [3]	22
Figure 2 : Pourcentage du marché pharmaceutique mondial par région. Données IQVIA 2017. [4]	23
Figure 3 : Liste des 15 plus gros exportateurs de médicaments dans le monde (codes douaniers 3003 et 3004), en % du marché des exportations de médicaments en 2017. Couleur par région.....	26
Figure 4 : Pays à balance commerciale positive (codes douaniers 3003 – 3004). Données 2017.	28
Figure 5 : Pays à balance commerciale négative (codes douaniers 3003 – 3004). Données 2017.	28
Figure 6 : Schéma ICH de la structure des dossiers de demandes d'AMM au format CTD. [28].....	36
Figure 7 : Pays membres du PIC/S [32]	38
Figure 8 : Organisation des pays latino-américains autour du Mercosur.....	53
Figure 9 : Localisation du Pérou et densité de population en fonction de ses trois zones géographiques.....	61
Figure 10 : Organisation simplifiée du système de santé au Pérou.....	70
Figure 11 : Schéma simplifié de distribution et de dispensation. [56].....	76

Table des tableaux

Tableau 1 : Top 10 des médicaments sur ordonnance les plus vendus en 2017. [4] [8] [9] ..	24
Tableau 2 : Liste des plus gros exportateurs de médicaments dans le monde (codes douaniers 3003 et 3004), en milliards USD et % du marché des exportations de médicaments en 2017.	26
Tableau 3 : Liste des plus gros importateurs de médicaments dans le monde (codes douaniers 3003 et 3004), en milliards USD et % du marché des importations de médicaments en 2017.	27
Tableau 4 : Succincte comparaison des marchés pharmaceutiques latino-américains. [15] .	56
Tableau 5 : Ressources matérielles et humaines comparées en Amérique latine. [68] [69] [70].....	75
Tableau 6 : Acteurs liés à la mise sur le marché des produits de santé au Pérou. Données 2015. [56]	77

Introduction

La Pharmacie, devenue industrie pharmaceutique, représente aujourd'hui l'un des secteurs les plus dynamiques et concurrentiels. Ce domaine tire toute sa singularité de quatre perspectives : le caractère universel et intrinsèque au vivant de préservation et/ou d'amélioration de la *Santé*, la *Confiance* engagée lorsque celle-ci est tributaire d'un produit fabriqué par *Acteur de santé*, et les *Enjeux Économiques*. Ces perspectives définissent chacune un des versants du domaine pharmaceutique moderne : le patient et les systèmes de santé ; la réglementation et les systèmes normatifs ; les promoteurs de santé ; les marchés. Chaque versant a son rôle dans le thème abordé ici.

A l'origine issue de l'officine et donnant par la suite des laboratoires, puis des firmes nationales et internationales, l'industrie pharmaceutique a amorcé son développement majeur au cours du XIX^{ème} siècle. Initiée en Occident (États-Unis, Europe de l'Ouest) et portée par l'industrialisation et l'accroissement des échanges entre les marchés, sa croissance initiale s'est principalement fondée sur les innovations thérapeutiques et techniques dans ces pays, visant à apporter de nouvelles solutions ou opportunités thérapeutiques.

L'intérêt pour ces innovations s'universalisant, l'amélioration de l'accès aux soins pour les patients s'est étendue à l'ensemble des pays, et est venue s'ajouter progressivement comme second moteur de la croissance de ce domaine, en plus de l'innovation. L'industrie pharmaceutique représente aujourd'hui un pilier de l'économie des pays industrialisés, mais également un levier incontournable de l'économie des pays en voie de développement.

Ce développement rapide a cependant très vite fait apparaître la nécessité de faire évoluer de manière spécifique la réglementation, les institutions et les normes. Parfois anticipés, parfois mis en place suite à des dérives, des abus ou des accidents ayant porté atteinte à la santé - ou la vie - des patients, les aspects et acteurs de ce cadre n'ont qu'un but : protéger le patient en maîtrisant les risques.

Sous l'impulsion d'États travaillant ensemble et d'organismes internationaux pionniers dans l'industrie pharmaceutique et son contrôle, les réglementations et systèmes normatifs tendent à s'harmoniser et à s'appliquer de plus en plus largement dans le monde. Il s'agit de limiter les procédures administratives redondantes pour garantir aux patients un accès rapide aux traitements nouveaux, et assurer une qualité et une sécurité d'utilisation identiques, quel que soit le pays.

Dans ce cadre de « santé mondialisée », les laboratoires innovants, localisés sur un territoire et proposant de réelles solutions à des problématiques sanitaires, se retrouvent alors poussés, par les aspects économiques et éthiques des demandes d'accès aux soins, à s'intéresser à la mise sur le marché de leurs produits dans d'autres territoires. Ce principe est à l'origine de l'environnement fortement concurrentiel et en évolution constante du marché pharmaceutique. Les laboratoires sont obligés d'y déployer des stratégies variées, leur permettant de proposer des solutions thérapeutiques dans les meilleures conditions, tout en respectant les cadres juridiques et réglementaires en vigueur au niveau international ou local.

Ce travail de recherche a pour but de décrire dans un premier temps les enjeux économiques de l'industrie pharmaceutique mondiale - nous permettant de situer le contexte du marché - et le cadre réglementaire et normatif servant de guide pour un laboratoire européen. Ils feront office de points de départ à l'élaboration des stratégies avancées par ce laboratoire pour permettre à ses produits d'accéder à un nouveau marché.

Nous verrons ainsi dans une seconde partie les avantages et inconvénients d'une stratégie choisie, à savoir l'ouverture d'une filiale, sur un marché spécifique, le Pérou.

Partie A

Le contexte pour un laboratoire européen

I. L'environnement pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique développe, produit et commercialise les produits de santé répondant aux besoins des patients, et participe de ce fait à la création d'un marché pharmaceutique mondialisé.

Le développement accéléré des techniques et des connaissances en chimie, en biologie et en thérapeutique aux XIX^{ème} et XX^{ème} siècles, soutenu par un indice de croissance élevé, a mené aujourd'hui à un marché très dynamique, organisé autour de deux aspects majeurs :

- l'acteur principal : la santé des patients est au cœur même de l'idée du marché pharmaceutique mondial. Les enjeux de santé définissent les besoins auxquels l'industrie pharmaceutique cherche à répondre. Les laboratoires sont en ce sens, en charge de la fabrication et de la distribution des produits de santé, et jouent un rôle prépondérant dans la recherche et le développement de nouvelles solutions thérapeutiques.

- le cadre, définissant les enjeux, les pratiques et les limites du domaine touchant à la santé, matérialisé à la fois par les politiques, qu'elles soient économiques ou de santé, étatiques, régionales ou mondiales, guidant le marché et orientant les acteurs ; ainsi que par des Agences, des Organisations et des textes, définissant les cadres légaux, réglementaires et normatifs évitant les dérives.

I.1. Les éléments clefs du marché

I.1.1. Les laboratoires pharmaceutiques

Le marché pharmaceutique est porté par les groupes pharmaceutiques, qu'ils soient mondiaux, régionaux (internationaux) ou nationaux. Ces derniers participent au développement des produits de santé à partir de leurs propres recherches ou de molécules mises en évidence par d'autres équipes de recherches privées (autres laboratoires) ou publiques.

Ils assurent également leur fabrication et leur mise sur le marché, seuls ou en partenariat avec d'autres entités spécialisées.

Les professionnels de l'industrie pharmaceutique sont regroupés pour la plupart en associations, fédérations ou groupes, comme le LEEM (Les Entreprises du Médicament) en France, l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) en Europe, ou l'IFPMA (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Association*) au niveau international.

Ces associations permettent de meilleurs échanges avec les autorités au niveau local, en créant une interface mutualisée entre pan industriel et pan instancier. Elles accompagnent également les laboratoires dans leurs démarches et leur adaptation aux nouveaux textes.

Elles assurent également, au niveau transnational, une meilleure communication avec les organisations internationales, et une meilleure collaboration entre les laboratoires sur des thématiques spécifiques.

I.1.2. Les marchés porteurs : géographiques et thérapeutiques

L'industrie pharmaceutique est le sixième marché économique mondial. Sa place de plus en plus prépondérante dans les échanges mondiaux s'explique par l'augmentation des besoins en médicaments, ainsi que par l'amélioration de l'accès aux soins, eux-mêmes ayant pour cause :

- le vieillissement des populations, de manière générale, avec l'augmentation de l'espérance de vie, et ce, malgré de grandes disparités,
- l'augmentation des maladies chroniques, dites non transmissibles par l'OMS, ou de civilisation,
- l'amélioration de l'éventail des thérapeutiques proposées et des connaissances associées,
- l'amélioration des protocoles de soins proposés, associée à une meilleure connaissance des pathologies.

En 2017, le marché mondial du médicament a atteint 1013 milliards de dollars (environ 826 milliards d'euros), soit une croissance de 6 % par rapport à 2016. Le marché américain (États-Unis) reste le plus important, totalisant 45 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 16,5 % de parts de marché, devant le Japon (7,8 %) et les pays émergents (Chine et Brésil), 10,7 %.

La France demeure le deuxième marché européen derrière l'Allemagne. En revanche, elle a vu sa part dans le marché mondial du médicament décroître de 2,2 points en dix ans, et ne représente plus que 3,7% du marché mondial du médicament en 2017 (contre, 5,9% en 2007), d'après l'IQVIA. [1]

En parallèle de cette analyse de la valeur globale de l'industrie pharmaceutique mondiale, la croissance et l'importance du marché pharmaceutique peuvent être suivis du point de vue des dépenses de santé par pays et par habitant. Les tendances observées sont néanmoins très similaires. Les régions du monde qui dépensent le plus pour leur santé sont illustrées dans la figure 1.

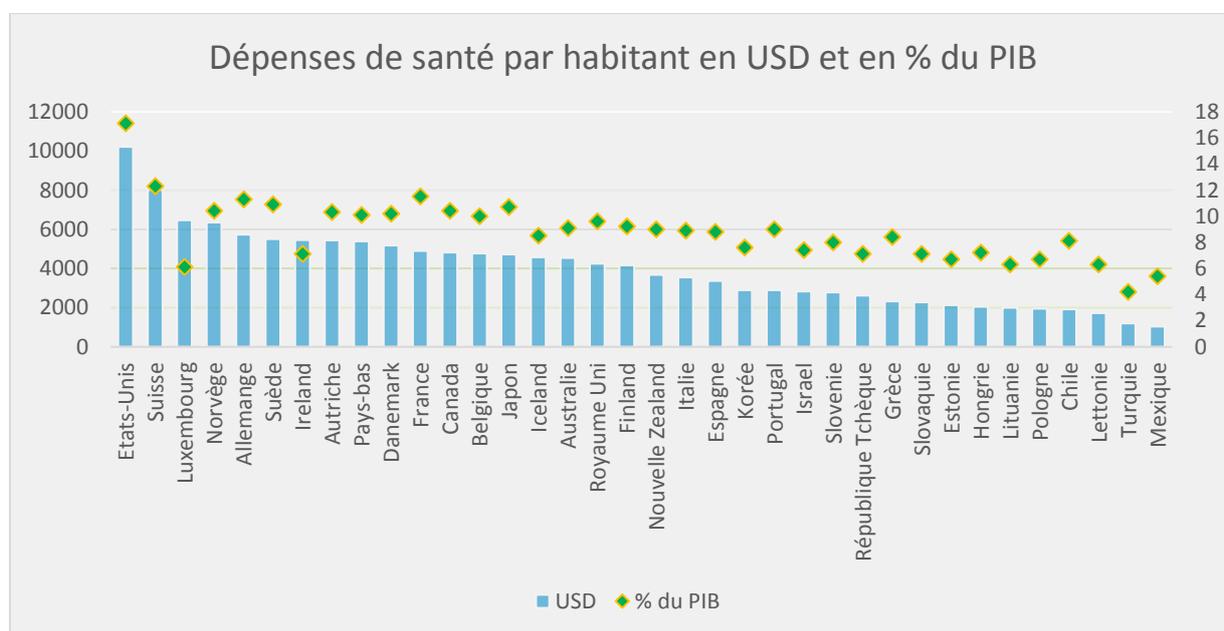


Figure 1 : Dépenses de santé par habitant en USD (dollars des États-Unis) et en pourcentage du PIB (Produit Intérieur Brut) dans les pays de l'OCDE. Données 2017. [2] [3]

Le marché pharmaceutique mondial peut ainsi se découper en six grandes zones géographiques, économiquement et culturellement distinctes. Chaque zone du marché rencontre des problématiques spécifiques, et connaît un essor différent selon l'avancée de son développement économique.



Figure 2 : Pourcentage du marché pharmaceutique mondial par région. Données IQVIA 2017. [4]

Les aires thérapeutiques, cibles du marché pharmaceutique, sont variables en fonction des besoins, du niveau économique, du niveau de santé et des politiques de chaque pays. Dans ce contexte de disparités régionales, les problématiques sanitaires, classées en aires thérapeutiques, peuvent être suivies par deux indicateurs :

- le suivi des ventes par territoire en nombre d'unités : il concerne surtout les molécules génériques. Très liées à l'état de développement d'un pays et à ses problématiques sanitaires intrinsèques (climat, environnement, etc.), les ventes se regroupent principalement :
 - pour les pays développés, autour des traitements dits « de confort », type antalgiques et anti-inflammatoires, des maladies dites de civilisation (cardiovasculaires, neurologiques, endocrinologiques, respiratoires) et des antibiotiques, [5] [6] [7]
 - pour les pays pauvres, elles se concentrent principalement autour des vaccins, des antalgiques et antibiotiques,
 - pour les pays en voie de développement, un profil intermédiaire se dessine.
- le suivi des ventes en valeur : ce suivi concerne très majoritairement les pays développés et les pays en voie de développement. La prévalence des maladies chroniques, auto-immunes et des cancers, mais surtout le coût élevé des traitements par les molécules innovantes expliquent le tableau 1.

PRODUIT	SUBSTANCES ACTIVES	CLASSE THERAPEUTIQUE	VENTES MONDIALES (MILLIARDS USD)
HUMIRA	Adalimumab	Anti-TNF α , Immunosuppresseurs	18,4
MABTHERA	Rituximab	Anti-néoplasiques	9,2
REVLIMID	Lénolidomide	Immunosuppresseurs	8,2
ENBREL	Etanercept	Anti-TNF α , Immunosuppresseurs	7,9
HERCEPTIN	Trastuzumab	Anti-néoplasiques	7,4
ELIQUIS	Apixaban	Anti-thrombotique (Anti-Xa)	7,4
REMICADE	Infliximab	Anti-TNF α , Immunosuppresseurs	7,2
AVASTIN	Bevacizumab	Anti-néoplasiques	7,1
XARELTO	Rivaroxaban	Antithrombotiques (Anti-Xa)	6,6
EYLEA	Aflibercept	Anti-néovascularisation	6,0

Tableau 1 : Top 10 des médicaments sur ordonnance les plus vendus en 2017. [4] [8] [9]

Les thérapeutiques antinéoplasiques et les immunosuppresseurs, très onéreux et très demandés dans les pays industrialisés et ayant la plus grande participation au marché pharmaceutique mondial, se retrouvent alors en tête de cette liste des produits dits « *best-seller* ».

Sont retrouvés dans la suite du classement (top 11 à 20), en plus d'autres antinéoplasiques, des produits demandés par l'ensemble des pays, mais aux coûts de production inférieurs : anti-rétroviraux (VHC), anti-diabétiques (insuline et autres médicaments anti-diabétiques), vaccins et médicaments de la sphère cardiovasculaire. [8]

I.1.3. Les flux de médicaments

Du fait des échanges croissants entre les pays, des innovations localisées, de la présence de brevets sur les molécules, ainsi que de la présence de structures industrielles performantes et de personnels formés spécifiquement sur certains territoires, les produits de santé participent également à développer les flux d'importations et d'exportations.

1. Les principes actifs

En termes de principes actifs, la mondialisation a entraîné la délocalisation des sites de production dans les pays émergents, développant ainsi leur industrie chimique à relativement bas coût.

L'arrivée à échéance des brevets de nombreuses molécules, permettant ainsi l'essor des génériques, a également contribué aux investissements dans des structures de production chimique (matières premières, intermédiaires de synthèse, principes actifs) dans des zones et régions aux coûts de production plus faibles.

D'après l'Agence Européenne du Médicament (EMA pour *European Medicines Agency*), de nos jours, 80% des principes actifs utilisés en Europe seraient fabriqués en dehors de celle-ci [10] [11]. Le même pourcentage est donné par les statistiques dressées par l'Agence Réglementaire Américaine (FDA pour *Food and Drug Administration*) [12].

A titre d'exemple, suite à un travail de mutualisation des données provenant d'inspections réalisées entre 2011 et 2016 par neuf Agences de Santé et par l'EMA sur des sites de production de principes actifs, il s'avère que près de 50% des sites inspectés se trouvent en Inde et 35% en Chine, pays émergents à fort développement. [13]

Cette situation est responsable de l'augmentation des ruptures de stock touchant certains produits, mis sur des marchés à des prix relativement bas, et contrôlés par les autorités - notamment en Europe - mais fabriqués à partir de principes actifs provenant de ces pays émergents. En effet, les usines livrant en priorité les clients leur garantissant les marges les plus intéressantes, et les clients se fournissant auprès des mêmes sites à bas coût, le système atteint ses limites.

2. Les produits finis

L'Europe est le plus gros exportateur de médicaments au monde (en termes de continents), représentant près de 80% en valeur du marché de l'export, comme décrit dans le tableau n°2 et la figure n°3. Le reste est principalement partagé entre l'Asie (10%) et l'Amérique de Nord (8%). L'Amérique latine (centrale et du Sud) représente quant à elle 1% du marché des exportations mondiales. [14] [15]

	Allemagne	Suisse	Belgique	France	Royaume-Uni	États-Unis	Italie	Pays-Bas	Irlande	Danemark	Inde	Espagne	Suède	Autriche	Canada
Milliards USD	52,7	41	26,5	24,4	20,4	20,1	18,3	17,6	17,2	11,3	8,7	7,7	6,2	5,3	5,1
% total export	16	12,5	8,1	7,4	6,2	6,1	5,6	5,4	5,2	3,4	2,6	2,3	1,9	1,6	1,6

Tableau 2 : Liste des plus gros exportateurs de médicaments dans le monde (codes douaniers 3003 et 3004), en milliards USD et % du marché des exportations de médicaments en 2017.

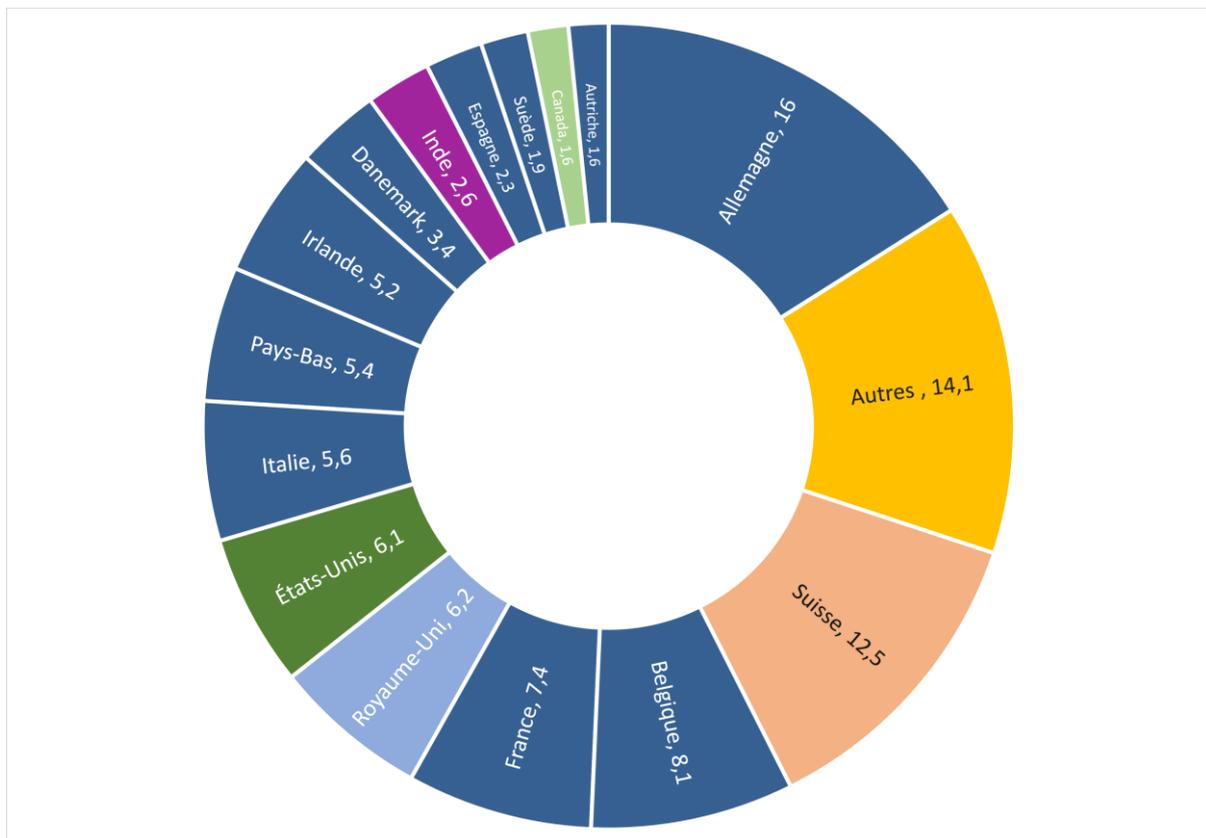


Figure 3 : Liste des 15 plus gros exportateurs de médicaments dans le monde (codes douaniers 3003 et 3004), en % du marché des exportations de médicaments en 2017. Couleur par région.

Les codes douaniers 3003 et 3004, selon la codification, en vigueur regroupent respectivement :

- 3003 - « *Médicaments (à l'exclusion des produits des n°3002, 3005 ou 3006) constitués par des produits mélangés entre eux, préparés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques, mais ni présentés sous forme de doses, ni conditionnés pour la vente au détail.* »
- 3004 - « *Médicaments (à l'exclusion des produits des n°3002, 3005 ou 3006) constitués par des produits mélangés ou non mélangés, préparés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques, présentés sous forme de doses (y compris ceux destinés à être administrés par voie percutanée) ou conditionnés pour la vente au détail.* »

En termes d'importations, l'Europe est également la région qui importe le plus de médicaments (plus de 50% du marché en valeur). L'Amérique du Nord occupe la seconde place, avec près de 20,4% du marché, dont les États-Unis représentent à eux seuls 17,7% du marché mondial. La troisième place revient à l'Asie (18%). L'Amérique latine (centrale et du Sud) représente environ 4% des importations mondiales, et l'Afrique 3%. [14] [15]

	États-Unis	Allemagne	Royaume Uni	Belgique	Suisse	Chine	Pays-Bas	Italie	Japon	France
Milliards USD	66	26,5	21,8	19,7	19,5	17,4	15,5	15,5	15,2	14,8
% du total des importations	17,7	7,1	5,8	5,3	5,2	4,7	4,2	4,2	4,1	4

Tableau 3 : Liste des plus gros importateurs de médicaments dans le monde (codes douaniers 3003 et 3004), en milliards USD et % du marché des importations de médicaments en 2017.

Les pays à balance import/export positive se retrouvent donc être, en tête, les pays européens et l'Inde.

Les pays avec la balance la plus déficitaire sont les États-Unis, le Japon, la Chine et la Russie.

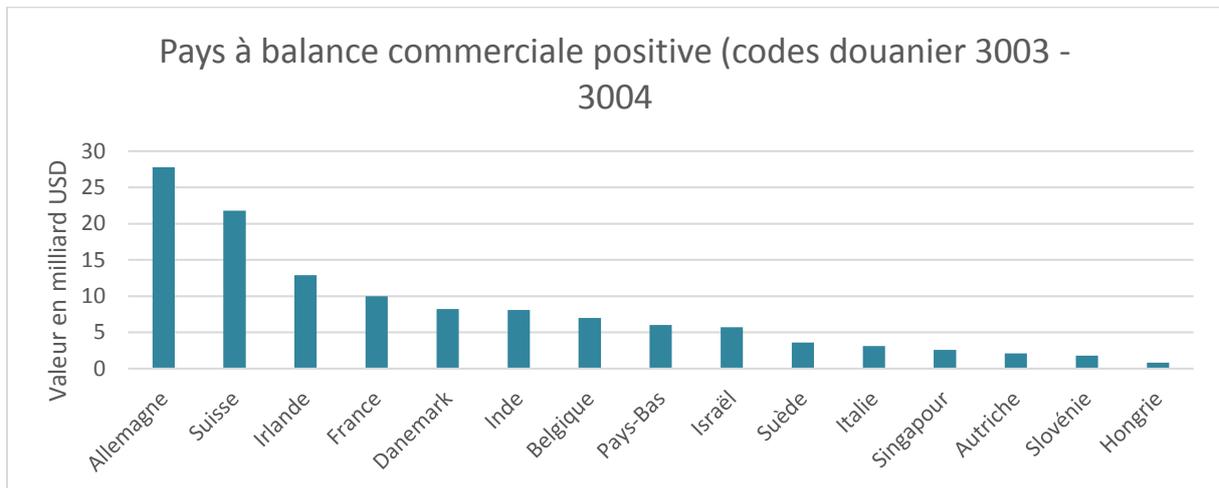


Figure 4 : Pays à balance commerciale positive (codes douaniers 3003 – 3004). Données 2017.

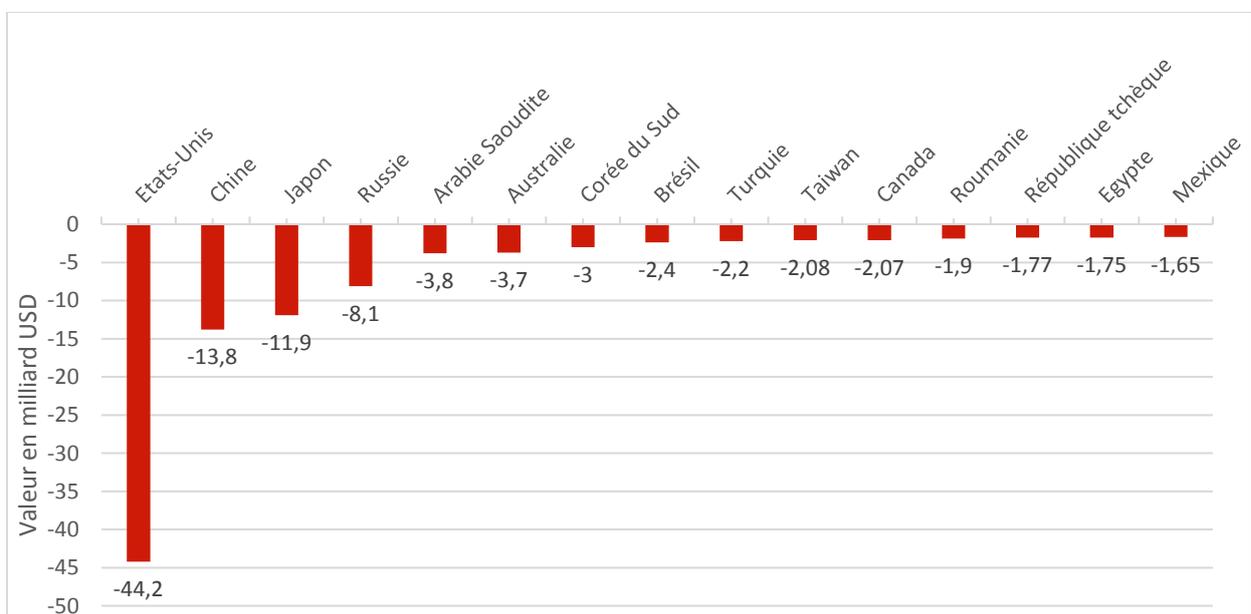


Figure 5 : Pays à balance commerciale négative (codes douaniers 3003 – 3004). Données 2017.

En terme de flux de médicaments, deux éléments particuliers sont à noter :

- Les importations parallèles : elles qualifient les médicaments arrivant sur un territoire par des voies et des opérateurs différents de ceux choisis par le laboratoire ou l'entité détentrice de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le produit fini ainsi fourni par un importateur parallèle, se sourçant dans un autre pays où le produit est moins cher, doit correspondre à son AMM dans le territoire cible tant sur sa qualité que sur sa sécurité (nom de marque, informations de sécurité sur la boîte ou la notice). Des différences peuvent néanmoins exister, et dépendent des réglementations locales.
- Les contrefaçons de médicaments : elles présentent de grands risques pour la santé des patients, car il en va non seulement de leur sécurité, de leur santé et, dans le pire des cas, de leur vie. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 10% des médicaments dans le monde, voire jusqu'à 30% dans les pays en développement ou connaissant une forte corruption, sont des contrefaçons. Il est à noter que l'Europe demeure majoritairement à l'abri de la diffusion de faux médicaments à prescription obligatoire, car le monopole pharmaceutique, la concentration de grossistes-répartiteurs et le niveau de remboursement des médicaments marginalisent la contrefaçon à des produits de santé bien spécifiques et souvent "de confort".

I.1.4. Les perspectives

Les perspectives du marché pharmaceutique mondial sont prometteuses. Plusieurs indicateurs montrent une croissance continue du marché, et incitent les laboratoires à poursuivre leur développement dans les aires thérapeutiques de plus en plus prévalentes, décrivant les tendances du marché à venir.

Tout d'abord, le vieillissement mondial des populations - occidentalisées, mais également dans les pays émergents - aura pour conséquence d'augmenter les dépenses médicales. Les indicateurs soulignent également que la tendance des prochaines années sera à la poursuite de l'augmentation des dépenses liées à la santé dans les pays occidentaux, tendance suivie de près par les pays émergents. De plus, la capacité d'innovation de l'industrie pharmaceutique est vue comme garante de cette croissance continue.

On attend aux États-Unis et en Europe des croissances de l'ordre de 4% à 7% par an dans les années à venir, selon l'IMS Health.

Par ailleurs, le mode de vie moderne favorise le développement de certaines pathologies liées au stress, à la sédentarité et à l'évolution des régimes alimentaires. Les demandes de traitements préventifs et d'équipements médicaux adaptés devraient continuer à progresser.

De surcroît, les volontés politiques, le développement des systèmes d'accès au soin et les réformes engagées en ce sens (comme par exemple le déploiement de couvertures santé universelles) vont elles aussi dans le sens d'un soutien au secteur de la santé. Le suivi de ces politiques de santé et de ces aides visant à l'amélioration de la santé des populations est un facteur déterminant dans l'évaluation du marché et de ses perspectives.

Les points précédents jouent un rôle prépondérant dans les perspectives de l'industrie pharmaceutique au sein des pays émergents. En effet, leurs développements économiques se voient associés à l'apparition d'une classe moyenne pour laquelle la santé est un secteur de dépense important.

L'accès aux produits de santé courants dans ces pays se fait alors le plus souvent par les génériques fabriqués localement, participant ainsi à l'évolution du marché des importations/exportations de principes actifs au profit de l'Inde, de la Chine et du Brésil.

En dernier point, les nouvelles technologies et l'ère du numérique apportent à l'industrie de la santé de nouvelles perspectives à explorer. Le Big Data permet une meilleure évaluation des besoins des patients et rend possible la personnalisation des prises en charge. [4] [16]

I.2. Le cadre normatif

Le développement du marché pharmaceutique ne s'est pas fait sans l'évolution parallèle de trois considérations majeures du domaine de la santé moderne, en plus du pan législatif les accompagnant :

- les politiques de santé, institutionnelles et organisationnelles,
- les systèmes normatifs, définissant les caractéristiques intrinsèques des produits,
- les agences de régulation.

Les grandes questions de santé des XIX^{ème} et XX^{ème} siècles, accompagnées par l'industrialisation et la mondialisation, ont rendu importante la mise en place de réglementations et d'Organismes les faisant appliquer, pour créer, renforcer et tenter d'harmoniser les politiques et textes locaux en matière de santé et de sécurité.

L'industrie pharmaceutique évolue donc dans un cadre se développant avec elle, en fonction des besoins des populations, des avancées scientifiques, des risques liés aux dérives et des accidents éventuels.

I.2.1. Les politiques de santé

Les politiques de santé sont définies par des enjeux, des besoins et des moyens mis en œuvre. Leurs orientations sont données et suivies par les volontés individuelles ou collectives des États, ou Organisations. Elles ont pour but d'engager des actions afin d'améliorer les conditions sanitaires d'une population donnée sur un territoire. [17]

Quatre conditions sont nécessaires à l'émergence de ces démarches : une organisation suffisamment structurée, des institutions en mesure de contribuer à l'amélioration de la santé des populations, des moyens techniques, budgétaires et scientifiques pour cette amélioration, et la volonté de voir le niveau sanitaire s'améliorer.

Même si l'on ne peut nier l'existence des politiques de santé dès l'Antiquité (avec les premières organisations des professions médicales), la mutualisation des intérêts internationaux en matière de santé au cours du XVIII^{ème} siècle leur a donné une dimension mondiale. [17]

Au début du XX^{ème} siècle se forment respectivement à Paris, l'Office international d'Hygiène publique (OIHP), et aux États-Unis, l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS), qui donneront naissance en 1948, avec la Société Des Nations, fondée en 1920, à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [18]

De nos jours, l'OMS se concentre sur de grands domaines d'activité pour coordonner la santé internationale au sein du système des Nations Unies [19] :

- **L'harmonisation et la classification** de toutes les pathologies, notamment dans la Classification internationale des maladies (CIM) ainsi que la **diffusion** des connaissances.
- **La prise de mesures sanitaires** sur les sujets préoccupants de santé, pour arrêter les épidémies, et l'adoption de mesures sanitaires lorsqu'une action commune est nécessaire.
- **L'assistance aux pays les moins avancés**, en fournissant un appui technique au niveau de la santé ou des institutions.

- **La garantie de l'accès à des médicaments de bonne Qualité, Sécurité, Efficacité**, grâce au programme de préqualification des médicaments, qui veille à ce que les médicaments mis sur le marché soient conformes aux normes acceptables de Qualité, de Sécurité et d'Efficacité. En plus de fixer ces normes et lignes directrices, l'OMS les promeut et suit leur mise en application.
- **Le lancement de grandes campagnes de santé**, en articulant les politiques de santé internationale et en se basant sur des faits et statistiques démontrées.
- **La surveillance de la situation sanitaire mondiale et l'évaluation des tendances**, par la collecte de données et le soutien au développement local de structures de suivi statistique précis comme « l'enregistrement des faits d'état civil et statistiques vitales (CRVS) », qui regroupe l'ensemble des bonnes pratiques garantissant l'enregistrement des faits d'état civil, et ce, de la naissance à la mort.

I.2.2. Les valeurs intrinsèques

Trois valeurs sont de nos jours indissociables des produits de santé :

- La **Qualité**, dans le sens de « *l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques d'un produit à satisfaire des exigences, principalement techniques, permet de garantir l'efficacité et la sécurité, de manière reproductible des médicaments et autres produits de santé.* » (Définition selon la norme ISO-9000). Elle concerne un produit fini à un temps donné.

- La **Sécurité**, très liée à la Qualité, et dont la définition la plus simple, selon l'OMS, serait la « *prévention des erreurs et effets indésirables lors de la prise en charge de la santé des patients* ». Cet aspect du médicament dessine alors un profil de sécurité qui regroupe toutes les connaissances et toutes les mesures prises avant et pendant la commercialisation, pour définir les conditions d'utilisation optimale permettant la meilleure balance bénéfice/risque possible. [20] [21]

- **L'Efficacité**, associée à la sécurité dans le profil pharmacologique du produit de santé, permet de mesurer la capacité du produit à entraîner l'effet attendu.

Ces trois aspects doivent être contrôlés, assurés et documentés pour chaque produit de santé à tout moment de leur « vie ».

I.2.2.1. La Qualité

Le concept de Qualité, ayant presque toujours existé et dont les premières traces exprimées remontent à l'Antiquité, a pris son tournant actuel avec l'ère industrielle.

En effet, la préparation des médicaments, au moins en Europe, étant indissociable de l'Officine jusqu'au début du XIX^{ème} siècle [22], la révolution industrielle, avec ses avancées techniques et scientifiques, a donné naissance à la production à grande échelle de spécialités pharmaceutiques, et donc également à une augmentation du risque encouru par les populations en cas de défaillance.

En parallèle du développement de la Qualité au sein de territoires restreints - nationaux - l'industrialisation a favorisé le commerce à grande échelle et donc les exportations, l'utilisation de standards communs, la reconnaissance des systèmes et certifications de qualité, et plus globalement l'harmonisation des normes, et est apparue comme une nécessité. [23]

La mise en place de ces systèmes de normes harmonisées a été engagée au tout début du XX^{ème} siècle. Ces normes ont abouti de nos jours, de par les réflexions engagées, et les différents accidents survenus (thalidomide, etc.), à trois grands groupes de Lignes Directrices internationales, principalement adoptées aux États-Unis, en Europe et au Japon, mais de plus en plus reconnues et/ou appliquées dans d'autres pays :

- le **système de normes ISO** : les lignes directrices de l'*International Organisation for Standardization* (ISO), remontent à 1946, lorsque 25 pays ont entamé des discussions visant à « faciliter la coordination internationale et l'unification des standards industriels ». Elles s'appliquent à tous les domaines, et notamment le domaine industriel pharmaceutique. Elles rassurent, lorsque suivies, sur la qualité des productions, et permettent de minimiser les risques et les coûts à long terme.

La plus importante en est l'ISO:9001-2015, faisant partie de l'éventail des normes ISO:9000 « Management de la qualité ». Elle établit les exigences relatives au management de la Qualité, lequel est basé sur la notion d'amélioration continue (amélioration de l'efficacité des systèmes, minimisation des risques, etc.).

On peut noter également, par exemple, les certifications ISO:14001-2015 (Management de la performance environnementale pour la maîtrise des impacts liés à l'activité) et ISO:15378- 2017 spécifique aux articles de conditionnement primaire des médicaments, et ISO/IEC:17025-2005 relative aux exigences générales concernant la compétence des

laboratoires pour effectuer des essais, des étalonnages et de l'échantillonnage, dont le champ d'action concerne plus spécifiquement l'industrie pharmaceutique. [24]

Le suivi et le respect de ces normes, menant à des certifications, est un gage de qualité et de sécurité pour les agences réglementaires autorisant les produits, ainsi que pour les patients.

- le **système ICH** : les lignes directrices ICH sont en revanche, exclusivement dédiées à l'industrie pharmaceutique.

L'idée de devoir instaurer ces lignes directrices est née d'une réflexion engagée dans les années 1960 suite au drame de la thalidomide, et devant la nécessité grandissante de rationaliser et d'harmoniser la réglementation des médicaments entre les pays, sous peine de voir augmenter drastiquement les coûts de développement (et donc des médicaments) pour répondre aux différentes exigences des agences.

L'ICH (*International Conference on Harmonisation*, puis International Council for Harmonisation) a donc vu le jour en 1990 avec le développement de l'Europe. Son action est aujourd'hui de prévenir la redondance des études cliniques, d'optimiser le développement et la fabrication des nouveaux médicaments, d'optimiser les procédures d'enregistrement des nouveaux médicaments et de réduire les essais sur l'animal sans compromettre les notions d'efficacité et de sécurité.

Le conseil principal et permanent de l'ICH est constitué d'experts des instances de santé suivantes ayant participé à la création de l'ICH, ou l'ayant rejoint plus tard. Ces membres participent aux différents groupes de travail les concernant. En 2018, 525 experts sont engagés dans 23 groupes de travail. [25]

Le conseil de l'ICH et ses groupes de travail sont composés :

- d'experts des Instances Réglementaires fondatrices
 - Commission Européenne
 - Agence de santé américaine (Food and Drug Administration : FDA)
 - Agence de santé japonaise (Ministry of Health, Labour and Welfare : MHLW)
- d'experts des Associations industrielles fondatrices
 - Association européenne (EFPIA)
 - Association japonaise (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association : JPMA)
 - Association américaine (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America : PhRMA)

- d'experts des Agences réglementaires associées
 - Agence canadienne : Health Canada
 - Agence suisse : Swissmedic
 - Agence brésilienne : ANVISA
 - Agence coréenne : MFDS
 - Agence singapourienne : HSA
 - Agence chinoise : NMPA
 - Agence taïwanaise : TFDA
- d'experts des Associations d'industriels
 - BIO (Biotechnology Innovation Organization), IGBA (International Generic and Biosimilar Medicines Association), WSMI (World Self-Medication Industry)
- d'expert d'organismes membres observateurs
 - OMS
 - IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations).

L'ICH accueille de plus, en tant que membres observateurs depuis 2010, des experts de l'ensemble des pays désirant se joindre à cette volonté d'harmonisation [26] [27].

Les lignes directrices ICH sont organisées en quatre grands thèmes recoupant les qualités d'un produit de santé [28] :

- Q pour l'harmonisation dans le domaine de la **Qualité** des produits de santé,
- S pour l'harmonisation dans le domaine de l'évaluation de la **Sécurité**, sous l'aspect «évaluation du risque toxique»,
- E pour l'harmonisation dans le domaine de l'évaluation de l'**Efficacité**, sous l'angle des études cliniques,
- M pour **multidisciplinaire**, concernant les éléments communs [28].

Un des grands exemples d'harmonisation est le format CTD (pour *Common Technical Document*) qui concerne la structure des dossiers de demandes d'AMM, et qui est obligatoire en Europe, aux États-Unis et au Japon (trois des principaux pays membres de l'ICH), ainsi qu'en Suisse et au Canada, et dont s'inspirent de nombreux autres pays.

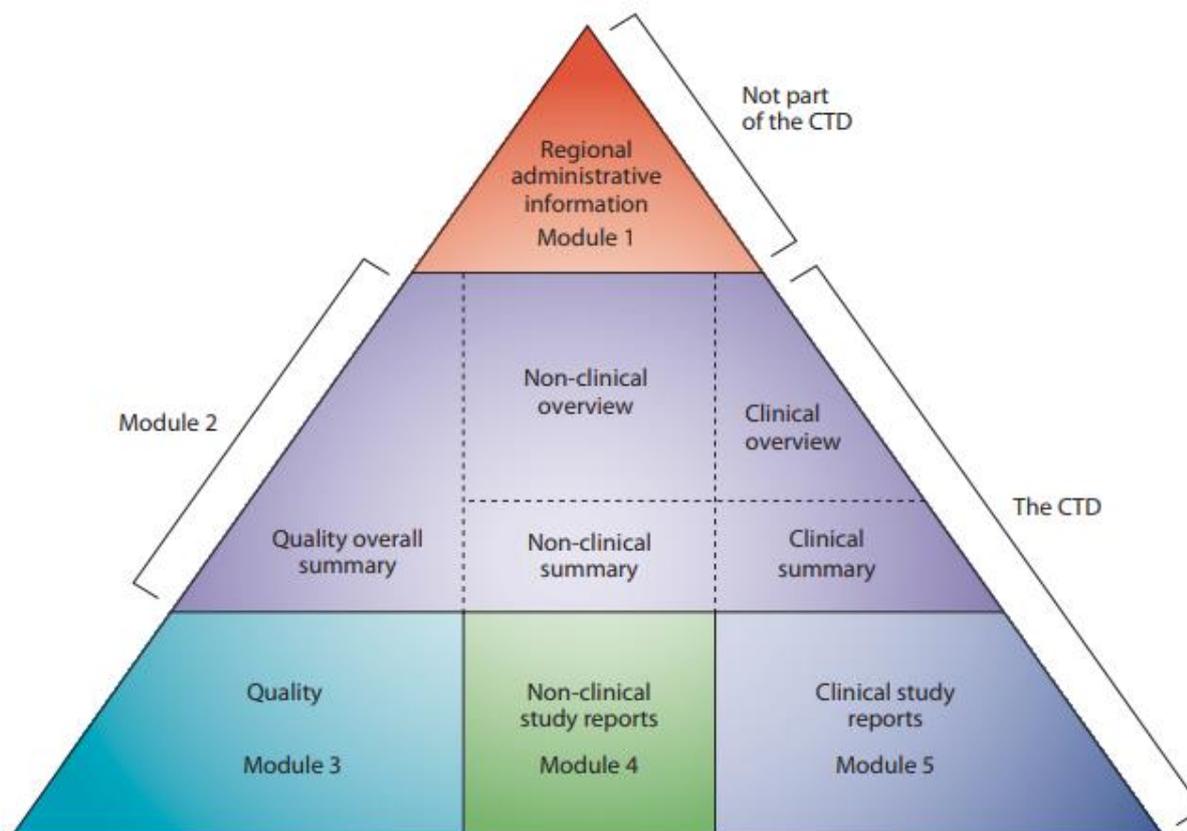


Figure 6 : Schéma ICH de la structure des dossiers de demandes d'AMM au format CTD. [28]

Sur le schéma ci-dessus (figure 6) :

- Le Module 1 contient les informations administratives et générales relatives à la demande, par exemple le courrier de présentation de la demande, le formulaire de soumission, les informations générales du produit (description, résumé des caractéristiques du produit, packaging, certifications des sites de fabrications, etc.). Ce module présente des spécificités nationales et régionales.
- Le Module 2 présente une introduction au produit, des *overviews* -ou vues d'ensemble- des Modules 3, 4 et 5, ainsi que des résumés de ces trois modules, représentant le corps du dossier.
- Le Module 3 définit les aspects Qualité du produit, incluant l'ensemble des informations relatives aux substances actives, au produit fini, aux procédés de fabrication et aux contrôles à effectuer.
- Les Modules 4 et 5 définissent les profils d'Efficacité et de Sécurité du produit, en présentant l'ensemble des études cliniques et non-cliniques menées.

- Les Bonnes Pratiques (*Good Practices*)

Développées suite à plusieurs problèmes sanitaires survenus aux États-Unis au début des années 1900, les Bonnes Pratiques, tout d'abord de Fabrication (BPF) mais intégrant aussi des notions de conditionnement et de stockage, ont été publiées et intégrées à la réglementation sur les produits de santé (dans le *Food, Drug and Cosmetic Act.* de 1963) [29] [30]. Les États-Unis ont été ensuite suivis par plusieurs pays (l'Angleterre publie sous forme de guide des lignes directrices en 1971, et la France fait de même en 1978). L'OMS agit également dans ce sens en se rapprochant des États-Unis. Elle publie et recommande l'application de ses propres Bonnes Pratiques en 1969 [31].

L'harmonisation de ces lignes directrices se fait alors progressivement de 1975 à 1991, suite à un rapprochement entre les BPF de l'OMS, des États-Unis et de l'Union Européenne, aboutissant à l'évolution des réglementations locales. En est pour preuve la directive 91/356/EEC du 13 juin 1991 « *établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments à usage humain* ». Le Japon se joint par la suite à ce travail sur les BPF.

Les BPF se sont alors imposées dans ces pays et servent aujourd'hui de base aux inspections des sites de fabrication décrits dans les dossiers de demandes d'AMM. Elles sont également une grande source d'inspiration pour les pays en développement, qui les appliquent de plus en plus.

Les lignes directrices poussèrent plus en avant la collaboration internationale dans cette idée d'harmonisation, en suggérant la reconnaissance des inspections et des certifications BPF des sites de fabrication, et créèrent la Convention de l'inspection Pharmaceutique, devenue par la suite Coopération de l'Inspection Pharmaceutique dit PIC/S (*Pharmaceutical inspection Cooperation Scheme*).

Comptant dix pays adhérents à l'origine, le PIC/S dénombre aujourd'hui 55 agences venant de 47 pays partageant un système d'inspection commun qui permet une reconnaissance mutuelle des certifications de sites de fabrication. [32]

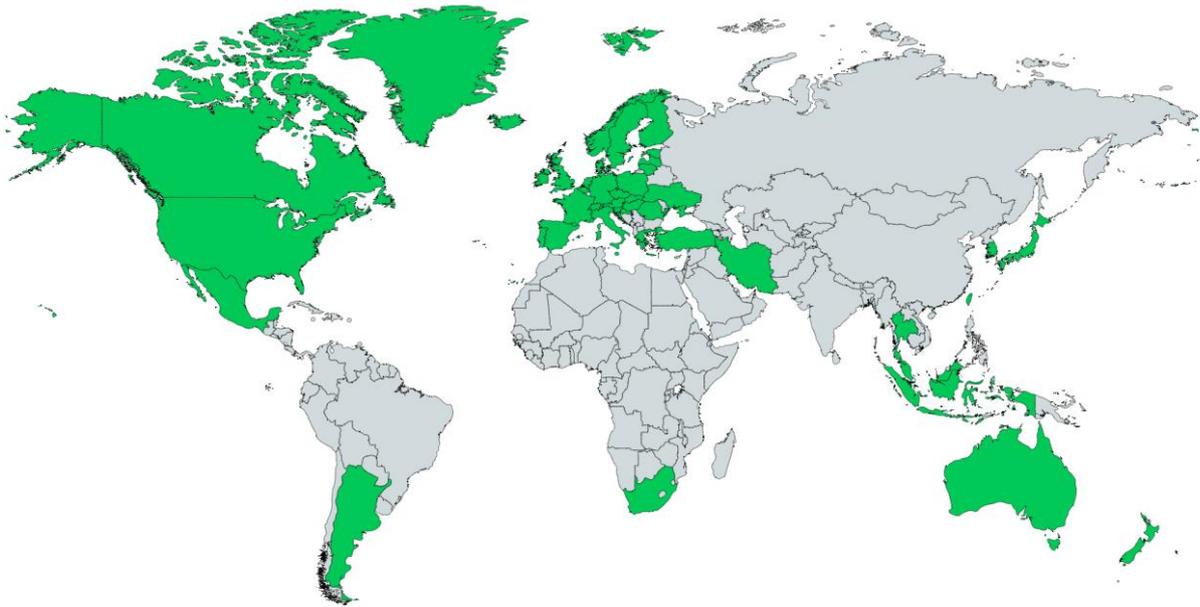


Figure 7 : Pays membres du PIC/S [32]

Les BPF sont organisées en trois parties et leurs annexes [33] [34]:

- Partie I : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments à usage humain,
- Partie II : Bonnes Pratiques de Fabrication pour les substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments,
- Partie III : documents relatifs aux Bonnes Pratiques de Fabrication reprenant les lignes directrices de l'ICH Q9 (gestion du risque Qualité) et Q10 (système de Qualité Pharmaceutique),
- Annexes (lignes directrices particulières).

Ces quatre parties établissent le cadre et les exigences relatives au système qualité des laboratoires pharmaceutiques, entre autres au niveau du personnel, des locaux, du matériel, de la gestion de la documentation et des divers processus liés à la mise sur le marché des médicaments.

Elles ont par la suite été généralisées à d'autres domaines de l'industrie, donnant ainsi les Bonnes Pratiques de Stockage, de Transport, de Distribution, de Laboratoires, Cliniques, etc.

Ces trois systèmes de normes (ISO, ICH, Bonnes Pratiques) sont intrinsèquement liés. Ils s'intéressent aux mêmes domaines, mais sous des angles d'approche sensiblement spécifiques. Ils se retrouvent cependant liés au sein de la norme Qualité ICH Q10, relative au Système Qualité Pharmaceutique, adoptée en juin 2008.

Ainsi, les exigences des BPF, la norme ICH Q7 (relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication des principes actifs pharmaceutiques), et les normes ISO:9000 (relatives au management de la qualité), sont à la base de l'ICH Q10.

L'objectif de l'ICH Q10 est de promouvoir la Qualité dans l'ensemble des activités liées à la production de médicaments : du développement (lequel est absent des BPF) jusqu'aux responsabilités engagées, lors de la fabrication, par la direction des sites de production (point absent aussi bien des BPF que des normes ISO). [35]

I.2.2.2. La sécurité et l'efficacité des médicaments

Les deux autres aspects importants et constitutifs des produits de santé sont leur efficacité et leur sécurité pour et chez le patient.

Venant s'ajouter à la sécurité d'utilisation liée à leur qualité en tant que produit respectant toutes les normes auxquelles ils sont soumis, des normes qualifiant le produit en matière d'innocuité, de toxicité et d'efficacité sont également présentes. Éditées en tant que lignes directrices dans l'ICH ou les Bonnes Pratiques, et comme réglementations nationales ou internationales (OMS), elles définissent les conditions des études à mener sur le produit.

On note en ce sens la série des lignes directrices ICH S (pour Sécurité) et E (pour Efficacité) [28], auxquelles s'ajoutent les Bonnes Pratiques Cliniques (applicables aux essais cliniques pharmaceutiques) et auxquelles s'ajoutent parfois des spécificités nationales quant à la conduite des études cliniques, comme par exemple le type et les origines des populations à inclure dans les tests.

L'Efficacité est évaluée avant la mise sur le marché des produits de santé, au cours d'études non cliniques et d'études cliniques de phase I et III. La réévaluation ultérieure de l'Efficacité existe également, mais est faite davantage par rapport aux autres produits sur le marché, et toujours en relation avec sa balance bénéfice/risque.

La sécurité des médicaments est évaluée depuis le début des phases de développement et pendant toute la durée de vie du produit. Pendant la commercialisation, elle est assurée par le suivi de la sécurité d'utilisation via des systèmes de pharmacovigilance et la soumission

régulière auprès des autorités de santé de Rapports Périodiques Actualisés Relatifs à la Sécurité (décrit en Europe dans la directive 2010/84/UE relative à la pharmacovigilance, et dans beaucoup d'autres pays).

Selon les nouvelles dispositions de cette directive 2010/84/UE, l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament se doit de :

- mettre en œuvre un système de gestion des risques pour chaque produit dont l'AMM a été délivrée après le 21 juillet 2012,
- surveiller les résultats des mesures de réduction des risques qui sont décrites dans le plan de gestion des risques,
- tenir à jour le système de gestion des risques et surveiller les données de pharmacovigilance. Ce système permet de repérer tout risque nouveau, tout changement de risque existant ou toute modification du rapport entre les bénéfices et les risques,
- veiller à ce que les notifications d'effets indésirables, potentiellement imputables au produit et survenus dans un État membre de l'Union européenne ou un pays tiers soient accessibles dans la base de suivi et de renseignement des cas « Eudravigilance ».

I.2.3. Les agences réglementaires

Les instances réglementaires sont garantes de l'application des réglementations locales, et des normes internationales lorsqu'elles sont reconnues.

Les instances réglementaires prennent la forme d'Agences de Santé Nationales dépendantes des Ministères de la Santé, ou d'Agences Internationales comme l'EMA en Europe, et dont les principales missions sont :

- l'évaluation scientifique des aspects Qualité, Sécurité et Efficacité des produits de santé,
- le suivi de la sécurité d'utilisation des produits de santé,
- la reconnaissance et/ou l'inspection des sites de fabrication, d'importation, de distribution, de stockage et de pharmacovigilance,
- la reconnaissance des responsables de la mise sur le marché des produits de santé.

Ces actions sont le plus souvent soutenues par des inspections, en conformité avec les normes et lignes directrices retranscrites en droit national.

I.3. L'environnement réglementaire pour un laboratoire pharmaceutique européen

I.3.1. L'enregistrement

De par son organisation d'États associés sur les plans économique, politique et territorial notamment, le cadre réglementaire et légal de l'industrie pharmaceutique en Europe est bien spécifique.

L'environnement réglementaire est constitué du réseau créé par les agences des États membres (28 pays) et associés (Islande, Norvège et Liechtenstein), de la Commission européenne et de l'EMA.

Les éléments principaux de la réglementation européenne sur le secteur pharmaceutique sont écrits dans la directive consolidée 2001/83/EC « *instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain* », et également dans le règlement consolidé n° 726/2004 « *établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments* ».

Ces textes prévoient les conditions et l'organisation de la mise sur le marché des produits de santé, ainsi que leur suivi post AMM.

L'enregistrement y est prévu selon trois types de procédures :

- la procédure nationale, pour la mise sur le marché d'un produit de santé dans un seul pays, suivant l'évaluation de l'Agence sanitaire de ce pays européen ayant retranscrit dans son droit national les directives européennes, et appliquant les règlements européens,
- la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP), et la procédure décentralisée (DCP), dans le cas où le laboratoire demandeur de l'AMM souhaite enregistrer son produit dans plusieurs pays. La MRP a cours dans le cas où le produit est déjà enregistré au préalable dans un pays, quant à la DCP, elle a cours dans le cas où le dépôt se fait simultanément dans plusieurs pays.

Dans les deux cas, un pays, et donc son Agence, est choisi comme Référence (RMS pour *Reference Member State*) dans l'évaluation du dossier, les autres États fournissant leurs commentaires suite aux évaluations du RMS.

- La procédure centralisée est à choisir pour obtenir une AMM dans l'ensemble des pays européens. Elle est obligatoire pour :

- les médicaments dérivés des biotechnologies,
- les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes, dysfonctionnements immunitaires,
- les médicaments désignés comme médicaments orphelins,
- les médicaments innovants à usage vétérinaire.

Elle est optionnelle pour :

- tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active,
- les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique,
- les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou pour la santé animale au niveau communautaire.

Pour cette procédure, l'évaluation est confiée au Comité des Médicaments à usage Humain CHMP (ou Vétérinaire : CVMP) de l'EMA, qui fournit une conclusion à la Commission européenne qui décidera ou non d'octroyer l'AMM.

Ces procédures, du fait de leur cadre réglementaire développé, respectent des calendriers précis au cours des processus d'évaluation.

Les textes européens donnent également à l'EMA le rôle de coordinatrice internationale dans les négociations, les harmonisations, l'édition et l'application des lignes directrices et Bonnes Pratiques en collaboration avec l'ICH, l'OMS et la Commission européenne.

Un des éléments centraux de cette harmonisation est le format des dossiers d'enregistrement « CTD » rendu obligatoire en 2003 dans l'Union européenne, au Japon, et fortement recommandé aux Etats-Unis. Ces dossiers doivent respecter, tant sur la forme que sur le fond, l'ensemble des lignes directrices ICH (partie clinique, partie non clinique, partie qualité).

I.3.2. Le suivi post-enregistrement

Une fois enregistré et/ou commercialisé, le produit est soumis tout au long de sa « vie » à des activités et des événements règlementairement et légalement encadrés. Ceux-ci se divisent en deux catégories :

- les activités règlementaires, permettant de maintenir à jour les informations du produit ainsi que son niveau de qualité et de sécurité. On note dans ces activités :

- les renouvellements : ils sont soumis selon les modalités définies d'après leur procédure d'enregistrement par la directive 2001/83/CE et le règlement 726/2004/CE, ainsi que les textes nationaux dans le cadre de procédure nationale (par exemple les articles L. 5121-8, R. 5121-45 et R. 5121-99 du CSP en France). [36] [37]

- les variations : qu'elles concernent la partie administrative du dossier, la partie qualité, ou la partie sécurité d'un produit autorisé, elles sont soumises à une classification et à des modalités spécifiquement européennes définies selon le règlement (CE) n° 1234/2008.

- les autres activités concernant les aspects qualité et sécurité : ces activités regroupent les actions mises en œuvre pour assurer le suivi qualité et sécurité du médicament. Le suivi qualité est assuré par des contrôles tout au long des chaînes de fabrication et de distribution, ainsi que par le recueil des réclamations éventuelles. Il permet d'améliorer l'ensemble des procédures engagées dans la fabrication et la distribution.

Le suivi du profil de sécurité du produit se fait par les activités de vigilance (pharmacovigilance, matériovigilance, etc.) consistant en le recueil des événements indésirables survenus en présence du produit. La compilation de ces événements permet de détecter et d'identifier des tendances, appelées signaux, qui permettent d'affiner les connaissances sur le produit.

L'EMA est en charge au niveau européen du suivi des risques et de la pharmacovigilance des produits sur le marché, au travers de son groupe de travail, le PRAC, Comité pour l'évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance [38] [39].

- Les activités entourant la commercialisation

Ces activités, liées à la détermination du prix du produit sur un territoire, à la publicité, à la distribution, régulées de manière générale au niveau européen, se voient appliquer des spécificités nationales.

I.3.3. L'exportation

Il est inscrit dans la réglementation européenne (directive 2001/83/CE) que concernant les exportations, « *les États membres doivent prendre toutes les dispositions utiles pour que la fabrication des médicaments [...] soit soumise à autorisation, même si le médicament est fabriqué en vue de l'exportation.* ». Cette directive impose donc *a minima* l'inspection et la certification des sites de fabrication, selon les normes en vigueur, et démontre au pays importateur que le produit est fabriqué dans le respect des normes applicables.

Les documents utilisables, traçant cette certification, sont donc l'autorisation d'ouverture du site (peu ou pas utilisée seule) et le certificat de Bonnes Pratiques de Fabrication, qui est disponible en ligne sur le portail européen EudraGMP.

Il est également possible d'obtenir un Certificat de Produit Pharmaceutique (CPP) qui est aussi appelé Certificat OMS ou Certificat de Médicament, auprès de l'Agence réglementaire du pays exportateur. Il regroupe les informations du produit (statut de l'AMM, statut de commercialisation, responsable du produit, responsable de la fabrication, conformité aux Bonnes Pratiques, etc.). [40] [41]

Les pays européens, qui retranscrivent en droit national la directive européenne 2001/83/CE, y ajoutent parfois quelques spécificités.

En France, par exemple, le Code de Santé Publique transcrivant la directive 2001/83/CE, précise dans son article R 5124-4 les statuts des entités pharmaceutiques autorisées à exporter comme étant :

« Les fabricants, les importateurs, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les distributeurs en gros de produits pharmaceutiques [...] peuvent exporter en dehors du territoire national les médicaments ou produits qu'ils vendent, cèdent à titre gratuit ou distribuent, à l'exception des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement [...] ».

Il précise également que les exportations sont sous le contrôle de l'agence réglementaire française, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et décrit deux cas de figure au travers des articles L. 5124-11 et suivants du CSP, lesquels définissent :

- les exportations de médicaments possédant une AMM

À ce jour, les médicaments ayant obtenu une AMM en France ne sont soumis à aucune démarche particulière, sauf pour les substances classées comme stupéfiants ou psychotropes pour lesquelles le Directeur général de l'ANSM doit délivrer une autorisation spéciale pour chaque opération d'exportation (R. 5132-78 et R.5132-92 du CSP).

- les exportations de médicaments ne possédant pas d'AMM

L'exportation d'un médicament, ne possédant pas d'AMM en France, vers un État membre de l'Union européenne (UE), n'est pas soumise à une déclaration d'exportation préalable auprès de l'ANSM.

Les exportations de médicaments vers des pays tiers à l'UE et ne possédant pas d'AMM sur le territoire français sont soumises à déclaration auprès de l'ANSM.

L'ANSM peut, pour des raisons de santé publique, interdire l'exportation de médicaments qui ne bénéficient pas d'une AMM, ou qui sont susceptibles de faire courir aux patients concernés des risques dépassant les bénéfices escomptés.

L'ANSM interdit de manière systématique l'exportation de médicaments dont l'AMM a été suspendue ou retirée pour des motifs de santé publique. [42]

I.4. Les stratégies d'accès à un autre marché

I.4.1. L'accès au marché

Pour un laboratoire, la décision de lancer ses produits dans un nouveau territoire se prend suite à l'analyse de plusieurs facteurs :

- les aspects commerciaux :
 - par l'évaluation du marché en question, permettant de choisir les produits de santé intéressants et utiles pour le marché d'un point de vue commercial et éthique,
 - par l'évaluation des partenaires disponibles pour la distribution et la délivrance aux patients.
- les aspects réglementaires :
 - par l'évaluation de la réglementation applicable sur le territoire, qui permet de définir les responsabilités et les modalités entourant l'importation, l'enregistrement, la distribution des futurs produits concernés.
- les aspects logistiques :
 - par la recherche de partenaires potentiels, suivant les besoins du laboratoire,
 - par la définition des flux entre les sites fabricants, les sites dédiés au packaging, et les sites dédiés au stockage et à la distribution.
- les aspects stratégiques :
 - par le choix de la structure endossant les responsabilités localement.

Ce choix est étroitement lié à l'aspect réglementaire, puisque la plupart des réglementations imposent soit un détenteur d'AMM local, soit un représentant local (agissant pour le compte d'un laboratoire étranger). Plusieurs options s'offrent alors, faire appel à un partenaire local, ou ouvrir une filiale.

1) Faire appel à un partenaire local

Une fois identifié, le partenaire local, lié par contrat au laboratoire étranger, se verra confier la gestion des AMM du laboratoire, soit en qualité de détenteur de ces AMM localement, soit en qualité de représentant local agissant pour le compte de ce laboratoire étranger. Ce dernier restera alors détenteur dans ce cas.

Ce contrat couvre, entre autres, les aspects commerciaux (paiements, modalités de vente, bonus, etc.), logistiques (flux de produits) et réglementaires.

La relative rapidité de mise en place de ce ou ces contrats, associée au savoir-faire du partenaire et à ses circuits de promotion et de vente, justifie tous les avantages de ce choix.

Ce choix présente néanmoins quelques inconvénients.

Les AMM sont le patrimoine du laboratoire et devoir les céder du fait de réglementations imposant un détenteur local, représente une décision stratégique importante. Ce choix contraint par ailleurs à moins de flexibilité dans la gestion de ses produits sur le territoire, et présente un enjeu réglementaire important dans le cas où ce partenaire se ferait racheter par un concurrent.

De plus, l'image du laboratoire et de ses produits sur le territoire est conditionnée par les relations entre le partenaire et le laboratoire.

En outre, les partenaires locaux, spécialisés dans ce genre d'activité, définissent leurs propres objectifs tout en travaillant, le plus souvent, avec plusieurs laboratoires aux priorités différentes. Cela oblige ce dernier à assurer un suivi parfait, et à maintenir de bonnes relations pour accompagner cette synergie.

L'expérience de ce partenaire, qui peut être un avantage dans le sens où elle provient d'une bonne connaissance des exigences locales, peut, d'un autre côté, se révéler un frein à l'adaptation aux évolutions réglementaires, et aux possibles négociations à engager avec les agences réglementaires, et ce en particulier dans les pays émergents.

Enfin, le laboratoire devra s'assurer que le partenaire choisi a mis en place un Système Qualité performant. La capacité, d'une part, à respecter les engagements, et à inscrire ses activités dans une démarche de « *compliance* réglementaire » d'autre part, devra faire partie des critères de sélection. Le Système Qualité du partenaire, encadrant les activités à responsabilité pharmaceutique (organisation, procédures, formation du personnel, archivage, traçabilité, réclamations, rappels de lots, vigilance, promotion, information médicale, etc.) devra également être régulièrement audité par le laboratoire.

2) Ouvrir une filiale

Cette option, la plus souvent choisie, est aussi la plus longue à mettre en place. Elle oblige le laboratoire à engager les démarches de création d'une entité sur place, qu'il faudra faire qualifier d'établissement pharmaceutique selon la réglementation locale. Les démarches administratives et techniques, associées au recrutement du personnel qualifié et compétent peuvent être très longues suivant les pays.

Ouvrir une filiale oblige également le laboratoire à débloquer des fonds conséquents au moment du lancement de la filiale, pour lui permettre d'acquérir ses locaux, son stock et de couvrir ses premières dépenses de fonctionnement (dont les premières rémunérations de son personnel), alors que les ventes ne sont pas encore assurées. Ce risque, non-négligeable, doit être évalué avec précision.

La filiale ainsi créée, et liée à sa maison-mère par contrat, sera à même d'appliquer la vision du groupe et l'ensemble de sa politique en termes de *compliance*, de communication, de promotion et de gestion du portefeuille d'AMM. La maison-mère devra cependant, à l'instar de l'association avec un partenaire local, auditer régulièrement sa filiale dans le respect de ses propres chartes Qualité et des réglementations.

I.4.2. Le choix du marché

Lorsque l'intérêt de s'ouvrir à un nouveau marché international est suscité chez un laboratoire européen, plusieurs critères entrent en jeu. L'intérêt d'un marché pour les molécules détenues par le laboratoire, le dynamisme de ce marché et ses modalités d'accès, qu'elles soient légales (importation), réglementaires (enregistrement), ou logistiques (facilité de mise en place des flux) sont alors à évaluer.

Dans le cas de ce laboratoire, chaque région - hors Union européenne - présente à la fois des points forts et des points faibles. Par ordre d'importance des marchés, d'après la figure 1 :

- le marché américain ; l'importance en valeur, la facilité des flux ainsi que les harmonisations réglementaires importantes avec l'Europe en constituent tout l'intérêt. Ces aspects le rendent en contre-partie très concurrentiel, et l'arrivée d'un nouveau laboratoire sans molécules réellement innovantes serait peu intéressante. La FDA est, de plus, une des agences les plus exigeantes lors de ses évaluations et de ses inspections.

- le marché russe ; faisant partie des pays émergents en termes de santé, la Russie, associée aux pays alentours (pays de l'Union eurasienne, pays du *Commonwealth of Independent States*), est un marché qui jouit d'un fort taux de croissance grâce aux investissements de l'État dans le développement du système de santé. Cependant, le protectionnisme russe, et les spécificités en termes d'enregistrement et d'études cliniques - celles-ci devant être réalisées spécifiquement en Russie, sur une population slave, lors de la procédure d'enregistrement - en font un marché parfois difficile d'accès.
- le marché asiatique ; il se divise schématiquement en deux parties : la Chine, devenue second marché pharmaceutique (classement mondial par pays) grâce à sa très forte croissance et à l'importance de sa population ; et les autres pays du Sud-Est asiatique. Ce clivage est aussi visible au niveau réglementaire, où le marché chinois reste difficile d'accès pour un laboratoire extérieur, et où l'association avec une entité locale importante reste de mise. Les autorités y exigent également que les études cliniques de phase I et III soient réalisées sur des patients chinois. Les autres pays du Sud-Est asiatique constituent cependant un marché très intéressant. Bénéficiant de nombreux accords entre eux, ils acceptent plus facilement les dossiers d'enregistrement internationaux, tant que ceux-ci respectent le format standardisé local, l'ASEAN CTD (*Association of South East Asian Nations* pour Association des Nations de l'Asie du Sud-Est), basé sur le CTD.
- le marché indien ; présentant un potentiel équivalent à celui de la Chine, l'Inde est également un pays émergent représentant un marché pharmaceutique important. Ce pays a axé lui aussi son développement et sa politique sanitaire sur la fabrication locale des produits de santé, et notamment des génériques. En effet, les brevets ne protégeaient que les procédés de fabrication, et non les molécules jusqu'en 2005. Dans la même logique, la réglementation indienne prévoit des procédures d'enregistrement accélérées en cas de fabrication locale. Par ailleurs, de par les spécificités ethniques et génétiques locales de la population indienne, et de par la volonté politique d'affirmer sa particularité, l'Inde exige que les études cliniques soient réalisées localement, ou du moins qu'elles incluent un nombre de patients indiens suffisant.

- le marché latino-américain ; porté par des pays comme le Brésil, l'Argentine ou le Mexique, ce marché est en plein développement. Jouant sur son indépendance régionale et sur sa volonté de créer des nations fortes, il n'en reste pas moins ouvert au marché mondial tant que cela lui est profitable. Cette région présente l'avantage d'avoir mis en place de nombreux accords entre ses pays, dans l'optique de développer les échanges et les marchés. Toutes ces tendances se retrouvent également au niveau réglementaire, où des réflexions sont en cours pour opérer des rapprochements entre les pays à ce sujet.
- le marché africain ; en progression également, ce marché est fortement hétérogène et fractionné. Les trois quarts des échanges se font dans les pays du Nord (Maghreb) et du Sud (Afrique du Sud). Ce continent, fortement en proie aux contrefaçons et aux conflits locaux, assure pourtant à l'industrie pharmaceutique un taux de croissance important. [43] [44]
- le marché du Moyen-Orient ; bien que constituant un faible pourcentage du marché global, eu égard à sa superficie, il se voit également favorisé par l'augmentation des dépenses de santé et la mise en place de réformes du système de protection sociale. Même si une harmonisation réglementaire existe au travers du Gulf Co-operation Council (GCC), les lignes directrices existantes sont spécifiques à cette région et peuvent entraîner des délais supplémentaires dans l'évaluation des dossiers. [45]

Nous axerons ainsi la suite de ce travail sur le Pérou en tant qu'exemple, inclus dans un marché latino-américain aux multiples facettes mais aux objectifs concomitants. Le contexte de ce pays à forte croissance, stable - pour la zone - et *leader* au sein de l'Alliance du Pacifique, servira de cadre au propos.

I.4.3. L'Amérique latine

I.4.3.1. Sur le plan géopolitique

L'Amérique latine désigne de manière classique l'ensemble des pays du continent américain ayant comme langue officielle une langue romane, dérivée du latin (espagnol, portugais, français). Elle regroupe schématiquement les pays sud-américains, l'Amérique centrale avec le Mexique, et la Caraïbe par extension. Découpé de la sorte, ce territoire couvre environ 20 millions de km² (15% des terres émergées) pour près de 650 millions d'habitants.

Ces pays, pourtant proches géographiquement puisque situés sur le même continent, et ayant une histoire relativement proche et une langue commune, ont pourtant des situations et des stratégies très différentes. Cette hétérogénéité influence grandement leurs relations, et est due à deux facteurs :

- Le facteur géographique :
 - On note de grandes disparités entre les surfaces des pays. Le Brésil, occupant près de 40% de la surface (pour autant de population) du continent sud-américain côtoie des pays comme l'Équateur ou l'Uruguay, lesquels occupent seulement environ 1% de la zone.
 - La proximité ou non avec des zones dynamiques est également un facteur d'hétérogénéité (comme l'exemple du Mexique bénéficiant du dynamisme des États-Unis).
 - L'accès aux océans clive les pays dans leur capacité d'échange avec le monde. Pour les pays du cône Sud, hormis la Bolivie et le Paraguay qui sont enclavés, seule la Colombie possède à la fois un accès à l'Atlantique et au Pacifique. Ce clivage Est/Ouest, Pacifique/Atlantique, est accentué par la présence de la Cordillère des Andes et d'une forêt équatoriale inhospitalière.
 - Les frontières n'ayant pu être définies clairement entre les pays au moment de la proclamation de leur indépendance, des contentieux existent entre presque tous les pays à ce sujet, et sont source de fluctuations dans les relations.

- Le facteur socio-culturel :

- La cohabitation de populations historiquement hiérarchisées au sein des sociétés (autochtones, immigrations diverses), associée à des inégalités sociales et à la présence de vastes zones isolées de l'influence des pouvoirs publics, a conduit à de nombreux affrontements civils et à une « culture des guérillas » qui a encore cours aujourd'hui.

- La volonté de créer des nations fortes et libres du joug d'autres nations (en particulier l'Espagne et le Portugal) au début du XIX^{ème} siècle a perduré par la suite. Cette volonté, et ce sentiment de résistance aux grandes puissances, seront ensuite temporairement dirigés contre l'Angleterre à la fin du XIX^{ème} siècle, contre les États-Unis au XX^{ème} siècle, et vont se traduire de nos jours par des politiques soutenant en premier lieu l'intérêt national de chaque pays.

La volonté d'indépendance des pays latino-américains a également été la force motrice, dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, du développement de partenariats commerciaux avec des pays voulant retrouver un équilibre des puissances avec leurs voisins. Ces partenariats, très profitables pour l'Amérique du Sud, ont par exemple concerné la France à la fin de la Seconde Guerre mondiale, ainsi que l'URSS par la suite, et la Chine. [46]

Au fil du temps, des partenariats ont également vu le jour entre les pays d'Amérique latine. Ceux-ci sont nombreux, et révélateurs de besoins et d'objectifs très pays-dépendants. [47] On peut entre autres décrire :

- Le **Mercosur** (*Mercado Común del Sur* pour Marché Commun du Sud) ; créé en 1991, il est constitué de l'Argentine, du Brésil, du Paraguay et de l'Uruguay ; l'adhésion du Venezuela est suspendue depuis le début de la crise qui le touche, les autres pays du cône Sud en sont des membres associés.

L'idée de ce marché est de faciliter les échanges entre les pays en détaxant les flux dans la zone, en permettant la libre-circulation et le libre emploi des personnes, premières étapes vers la constitution d'une zone prenant comme modèle l'Union européenne. À sa tête siège le Conseil du Marché Commun (CMC), responsable de la mise en place de politiques de développement et d'intégration, qui coordonne de grands projets d'infrastructures et participe à leur financement.

Très orienté vers l'Atlantique, le CMC est entré en négociation avec l'Union européenne dès 2000 pour la ratification d'un traité de libre-échange, dont les deux parties espèrent une signature au plus vite, malgré des discordances sur les échanges de viande de bœuf et d'éthanol ; le Mercosur ayant déjà des accords avec l'Inde et certains pays d'Afrique de l'Ouest.



Figure 8 : Organisation des pays latino-américains autour du Mercosur.

- La **Communauté andine des Nations (CAN)** est une organisation de quatre pays dont le but est de promouvoir le développement « *intégral, équilibré et autonome* » des pays de la chaîne des Andes, et à terme de participer à l'unification des pays sud-américains et latino-américains. Elle signe la création d'une zone de libre-échange des biens, des marchandises et des personnes.

Cette communauté d'États, constituée par la Bolivie, la Colombie, l'Équateur et le Pérou a été officialisée par la ratification des accords de Carthagène et d'un traité constitutif, en 1969, qui la dote d'objectifs et de systèmes institutionnels permettant de les réaliser.

Le Chili et le Venezuela en ont été membres mais s'en sont retirés respectivement en 1976 (pour raisons politiques sous la dictature d'Auguste Pinochet), et 2006 (pour raisons idéologiques, lors de la signature d'accords entre la CAN et les États-Unis).

Depuis 2005 et le rapprochement avec le Mercosur, l'Argentine, le Brésil, le Paraguay, l'Uruguay et le Chili sont devenus des membres associés de la CAN. Une certaine proximité s'est également installée avec le Mexique et le Panama. Ce rapprochement a pris la forme de l'**Unasur** (Union des Nations sud-américaines), organisation intergouvernementale intégrant les deux unions douanières Mercosur et CAN, dans l'objectif de créer une union supranationale, avec une administration basée sur le système européen.

- L'**Alliance du Pacifique** a été fondée en 2011 par la déclaration de Lima, et la ratification des Accords du Pacifique en 2012 au Chili, par ses quatre pays fondateurs que sont le Mexique, la Colombie, le Chili et le Pérou. Entrée techniquement en vigueur en 2015, cette initiative péruvienne a pour but de renforcer la coopération des États bordés par le Pacifique pour améliorer leur croissance, et rendre leur économie attractive aux investissements extérieurs. Elle s'étend ainsi de l'extrême Sud jusqu'aux États-Unis. Le gain en compétitivité est assuré par la mise en place de la libre-circulation des biens, des services, des capitaux et des personnes, et permettra d'assurer un équilibre avec le Mercosur. Cette nouvelle organisation permet également à la zone d'avoir plus de poids dans les négociations d'accords commerciaux avec d'autres zones. Les deux organes décisionnaires principaux en sont la Réunion Annuelle des Présidents et le Conseil Interministériel (des Ministères des Affaires étrangères et du Commerce des pays membres). Un ensemble de groupes de travail s'organise alors sous leurs gouvernances. La présidence annuelle tournante du groupe est actuellement assurée par le Pérou.

Signe que l'Alliance du Pacifique a réussi une partie de ses objectifs, 55 États y sont inscrits sous le statut d'observateur, pouvant faciliter la signature d'accords commerciaux ou servir de tremplin à l'intégration comme pays associés, voire futurs membres. L'essor de cette organisation est suivi de près au niveau mondial, et des rapprochements avec le Mercosur seraient d'actualité. [48] [49] [50] [51]

Ces traités et accords internationaux, auxquels s'ajoutent des accords commerciaux avec d'autres régions (Amérique du Nord, Asie du Sud-Est, Europe) vont dans le sens d'une harmonisation de la zone et des marchés. Cela aurait pu laisser présager, dans un futur relativement proche, la création d'un espace basé sur le fonctionnement de l'Europe, particulièrement intéressant pour les marchés et surtout pour l'industrie pharmaceutique. Ce schéma d'intégration a cependant été mis à mal par la crise économique en 2010, qui a réactivé les zones de frictions frontalières et ravivé le nationalisme par les accusations de corruption secouant la zone (dont le scandale Petrobras brésilien révélé en 2014 et qui se poursuit encore aujourd'hui). À cela s'ajoutent des dissensions idéologiques, notamment entre un Venezuela adoptant une position anti-américaine et très centrée sur l'Amérique latine, et l'Alliance du Pacifique ou le Mercosur, très libéraux et ouverts aux marchés. Les retraits en 2018 de l'Argentine, du Brésil, du Chili, de la Colombie, du Paraguay et du Pérou de l'Unasur pour « divergence d'opinion idéologique » en sont la preuve.

I.4.3.2. Sur le plan du marché pharmaceutique

L'Amérique latine bénéficie du marché pharmaceutique enregistrant la plus forte croissance, autour de 10%. Tout est mis en œuvre pour que ce taux s'inscrive dans la durée, et soutienne les prévisions les plus optimistes.

Cette croissance est portée par plusieurs éléments :

- la bonne croissance générale des pays pris individuellement, et par la présence de pays extrêmement actifs dans ce domaine : le Brésil et le Mexique,
- la volonté politique d'investir massivement dans le développement de systèmes de santé performants, augmentant considérablement les besoins en produits de santé. Ces besoins n'étant que partiellement comblés par des génériques, la demande en innovation et en produits princeps reste importante,
- le fort intérêt de ces pays pour les génériques,
- le développement socio-économique des populations, faisant reculer la misère et la pauvreté au profit de l'émergence de classes moyennes, dont les profils de dépenses sont différents. La santé y prend une place plus importante parmi les postes de dépenses.
- l'accroissement des populations (environ 1% par an) [15], le vieillissement de celles-ci, et l'augmentation de la prévalence de certaines pathologies (maladies cardiovasculaires, diabète, etc.), atteignant même des niveaux plus élevés qu'en Europe ou aux États-Unis. [52]

Chaque pays a ses spécificités. Le Brésil et le Mexique apparaissent comme les plus peuplés, et sont donc les marchés les plus intéressants. Néanmoins, dans une démarche à long terme, le potentiel des autres pays doit être évalué. À titre d'exemple, le Pérou présente un marché pharmaceutique, en valeur, inférieur à celui de l'Équateur en ayant dans le même temps une population deux fois plus importante ; sa marge de progression et de développement n'en est que plus importante.

	Population totale	Valeur du marché pharmaceutique en milliards USD	Croissance des pays en % du PIB annuel
Argentine	44	2,4	2,9
Chili	18	1,6	1,5
Brésil	209	21	1
Colombie	49	1,7	1,8
Équateur	16,6	1,2	3
Mexique	129	6	2
Pérou	32	0,9	2,5
Uruguay	3,5	0,35	2,7
Moyenne en Amérique latine	640	-	3,2

Tableau 4 : Succincte comparaison des marchés pharmaceutiques latino-américains. [15]

Tous ces éléments tendent à prouver que le marché pharmaceutique en Amérique latine est l'un des plus intéressants pour l'industrie pharmaceutique. Il est vu comme incontournable par l'ensemble des grands laboratoires, ainsi que par ceux proposant des molécules innovantes et/ou des génériques.

De nombreux défis se présentent toutefois dans ces territoires, et sont accentués par les risques d'instabilité de la zone à tous niveaux.

I.4.3.3. Sur le plan sanitaire

La zone présente également de grandes disparités au plan sanitaire, du fait des différences de moyens engagés - et engageables - dans les pays pour faire face à leurs problématiques de santé. Les disparités existantes sont également le fait de conditions climatiques, environnementales et épidémiologiques spécifiques à chaque pays.

Ces principaux enjeux de la zone sont mis en lumière et suivis de près par l'Organisation Panaméricaine de la Santé (OPS). En partenariat avec chaque pays, l'OPS définit un programme et des actions pour répondre à ces problématiques et à ces questions de santé.

L'OPS fournit également un support logistique et financier, ainsi qu'une expertise pour mener à bien ce programme, dont les objectifs actuels sont :

- la mise en place de systèmes de santé assurant une couverture et un accès aux soins à l'ensemble de la population. Cette mise en place passe par des modifications institutionnelles et organisationnelles des instances de santé, ainsi que par une optimisation de la gestion des ressources humaines, matérielles et financières disponibles. Le Paraguay ou la Bolivie, par exemple, ont du retard sur ce point, et sont particulièrement suivis et accompagnés,
- l'amélioration de la coordination et des réponses à apporter en cas de catastrophes naturelles et sanitaires. La région est en effet soumise à des aléas environnementaux de grande ampleur (comme le séisme en Équateur en 2016, les ouragans réguliers dans la Caraïbe, les inondations d'El Niño au Pérou, les migrations importantes vers la Colombie suite à la crise survenue au Venezuela, l'émergence de virus comme le Chikungunya en 2013 ou Zika en 2015, etc.). L'évolution des réglementations en matière de construction, qui assurent une meilleure résistance des infrastructures médicales (hôpitaux, cliniques, zone de stockage des produits de santé, etc.) et logistiques en fait aussi partie. En ce sens, le Pérou, la Colombie et le Mexique ont fait des investissements conséquents,
- la promotion de la santé auprès des populations les plus à risque, femmes enceintes, enfants, personnes âgées. Les indicateurs à ce sujet (mortalité infantile, malnutrition, espérance de vie, etc.) ont encore une bonne marge d'amélioration dans certains pays.
- la promotion des droits de l'Homme, par la réduction des inégalités de santé chez les minorités ethniques, les autochtones et les personnes en condition de vulnérabilité,

- la lutte contre les maladies infectieuses et parasitaires, comme par exemple la maladie de Chagas, l'onchocercose, le trachome (officiellement éradiqué au Mexique en 2017, ce qui en fait le premier pays de la région), le VIH, la rougeole, la poliomyélite (proche de l'éradication dans la zone), etc. Cet objectif passe par la mise en place de plans de gestion des risques, de programmes de vaccination, etc.,
- la mise en place de campagnes de santé publique visant à améliorer les connaissances des patients et des consommateurs pour diminuer l'incidence de certaines pathologies dites « Maladies Non Transmissibles ». L'information et la prévention sur ces maladies (pneumopathies et autres pathologies respiratoires, diabète, maladies cardiovasculaires, etc.) passent par exemple par la mise en place de campagnes de prévention sur les risques du tabac, ou sur les risques d'une alimentation trop riche.

Dans ce contexte économique et réglementaire, un laboratoire pharmaceutique européen qui souhaite s'ouvrir aux marchés internationaux doit cibler non seulement les marchés les plus notables en valeur (Europe, États-Unis) et qui seront les plus concurrentiels et les plus exigeants, mais doit aussi penser ses projets dans la durée. Ainsi, les zones en développement assurent une croissance rapide et donnent l'occasion de se forger une bonne réputation auprès des acteurs de santé et des patients. Ces zones véhiculent également l'image d'une certaine flexibilité légale et réglementaire.

À ces fins, l'Amérique du Sud apparaît rapidement dans la liste des zones émergentes à forte croissance. Son bon développement socio-économique, ses fortes interactions entre pays et sa proximité avec l'Amérique centrale et les États-Unis en constituent tout le potentiel.

Des pays comme le Brésil, le Mexique ou l'Argentine se posent comme marchés prioritaires à cibler, et sont à considérer comme choix premier. Cependant, l'engagement au sein de la zone Amérique latine doit se faire dans sa globalité, l'objectif étant de maximiser les synergies entre pays et de minimiser les risques dus à l'instabilité de la zone.

De fait, l'implantation dans un des pays de l'Alliance du Pacifique, en plus des pays du Mercosur comme l'Argentine ou le Brésil, est présent dans le cône sud - à la différence du Mexique - s'avère primordiale.

Ainsi, nous allons développer, en suivant, l'application de cette stratégie avec l'exemple du Pérou.

Partie B :
L'ouverture d'une filiale
Exemple du Pérou

II. Le Pérou

II.1. Présentation

1) Contexte géographique et ressources du Pérou

Le Pérou se divise en trois zones géographiques principales, que sont :

- la zone côtière ou *costa*, à l'ouest du pays, dans laquelle se sont établies la plupart des grandes villes,
- la zone montagneuse ou *sierra* regroupe les Andes, trois chaînes montagneuses d'altitude très différente,
- l'Amazonie ou *selva*, forêt tropicale qui recouvre la majorité du pays et qui est la zone la moins peuplée.

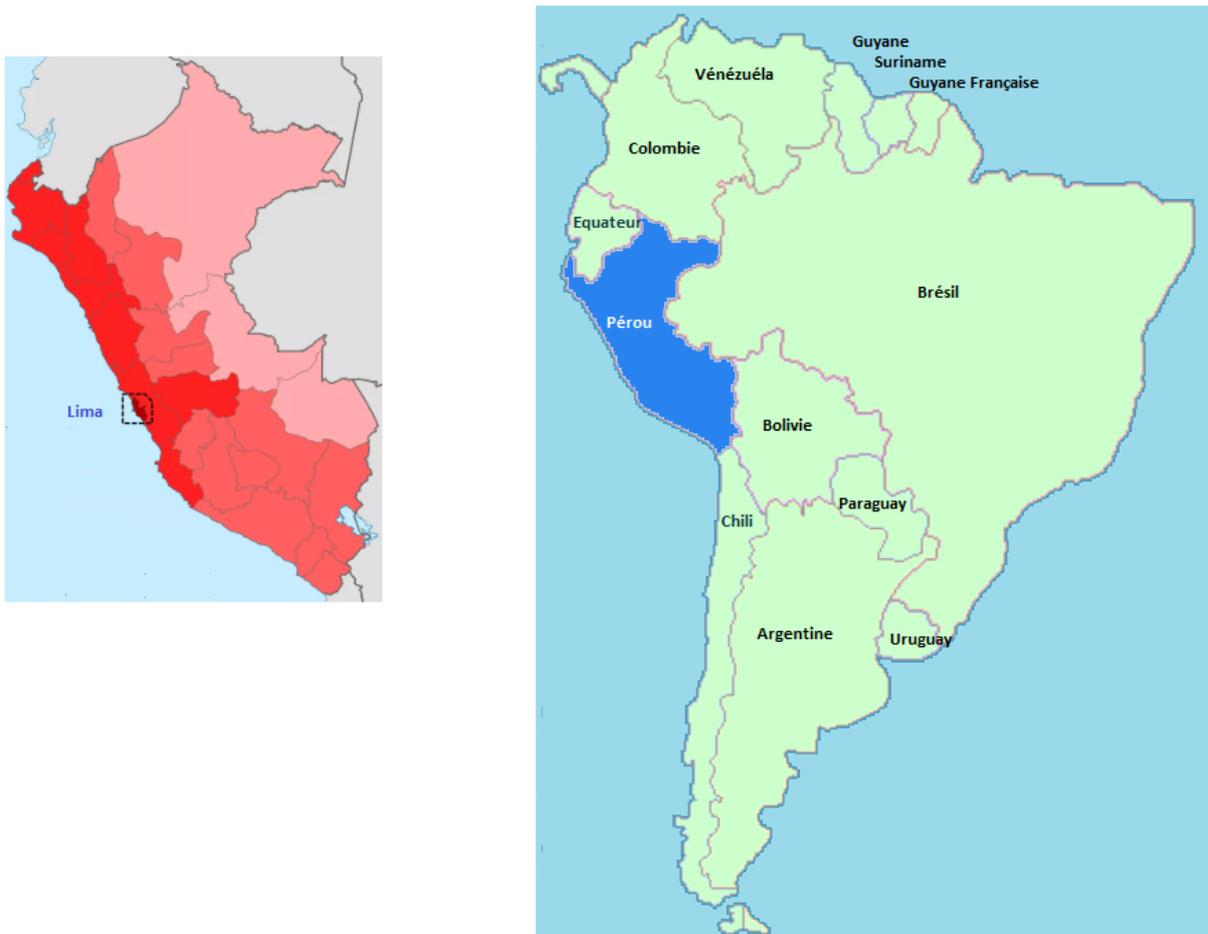


Figure 9 : Localisation du Pérou et densité de population en fonction de ses trois zones géographiques.

Le Pérou a d'importantes et multiples richesses naturelles, dont l'exploitation représente la majeure partie des entrées de devises dans l'économie du pays [53].

Les régions montagneuses fournissent d'abondantes ressources minières comme le cuivre, l'argent, l'or et le pétrole, mais aussi le plomb, les minerais de fer, le zinc, le charbon et les phosphates.

L'agriculture péruvienne n'est pas en reste, avec des productions importantes permettant l'exportation d'une partie de la production de canne à sucre, riz, pommes de terre, maïs, céréales et tubercules, coton, café et légumes comme l'ail, l'oignon et les asperges, ainsi que des fruits tropicaux, dont les mangues et maracujas.

Les zones maritimes étendues du pays lui ont donné de conséquentes ressources halieutiques. Le Pérou est par exemple le premier exportateur mondial de farines de poisson.

Le pays a aussi des ressources pétrolières, et les investissements étrangers dans ces exploitations augmentent au fil des années.

La forêt amazonienne, quant à elle, a été exploitée pour son caoutchouc jusque dans les années 1920. Elle est aujourd'hui le théâtre d'un trafic de bois, favorisé par la corruption des gouvernements de la zone.

2) Contexte socio-culturel et ethnique du Pérou

La population du Pérou s'élève à 31 millions d'habitants et est relativement jeune (l'âge médian étant de 27 ans). Cette population est inégalement répartie selon les zones.

La Constitution de 1993 fait de l'espagnol la langue officielle, avec le quechua, l'aymara et les autres langues indigènes, qui possèdent un statut de coofficialité avec l'espagnol selon les régions, en fonction des parties du territoire où elles prédominent.

Ethniquement parlant, le Pérou possède une centaine de langues, d'où autant de cultures régionales. Toutefois, des grands groupes ethniques sont largement majoritaires. Ainsi les indigènes, descendants des Incas, représentent environ 45 % de la population du Pérou ; ce sont essentiellement des Quechuas et des Aymaras. Près de 37 % des habitants sont issus d'un métissage entre Amérindiens et descendants d'Européens. Environ 15 % des Péruviens sont d'origine exclusivement européenne (et surtout hispanique, par l'immigration de l'époque). Les 3 % restants sont issus de l'immigration (Japonais, Chinois, Norvégiens, Chiliens, etc.).

Parmi les ethnies indigènes vivant au Pérou, les Quechua représentent 10% de la population totale, et vivent surtout sur les hauts plateaux andins, bien qu'un certain nombre d'entre eux a émigré vers la côte lors des décennies où le terrorisme a sévèrement touché le Pérou. La deuxième ethnie, les Aymara, représentent 5,5% de la population péruvienne et vivent principalement dans les zones autour du lac Titicaca. Les autres groupes comprennent surtout des Indiens vivant dans les forêts. Chaque région du Pérou conserve son influence culturelle et identitaire, ce qui en fait un pays très diversifié linguistiquement, culturellement et socialement.

3) Contexte politique du Pérou

Le Pérou traverse au XX^{ème} siècle une période difficile sur le plan politique, marquée par plusieurs coups d'État qui succèdent à des régimes militaires et autoritaires. L'élection du président Fernando Belaunde Terry en 1980 marque une transition démocratique et économique, bien que cette dernière soit rendue difficile par des décennies de difficultés économiques. Le climat social est tendu, l'inflation élevée, et les grèves sont nombreuses. Alan Garcia, élu en 1985, hérite de ces problèmes auxquels vient s'ajouter celui du Sentier Lumineux. Ce groupe armé, qui prend la forme d'une guérilla communiste d'inspiration maoïste, mène des actions violentes et ouvre la voie au MRTA (Mouvement Révolutionnaire Tupac Amaru, d'inspiration plutôt marxiste-léniniste) qui utilisera les mêmes méthodes.

En 1990, la situation est par conséquent catastrophique à tous les niveaux pour le Pérou. Aux élections, l'écrivain aux opinions libérales Mario Vargas Llosa est battu par Alberto Fujimori, qui fait figure d'*outsider* dans le paysage politique de l'époque. Ce Péruvien d'origine japonaise, par ses deux parents, va mettre en place des mesures économiques radicales, qu'on appellera familièrement le "Fuji-choc". Les marchés sont soumis à une dérégulation, et l'État entame une série de privatisations. Le pays tombe toutefois en récession, Fujimori faisant de la lutte contre le terrorisme (du Sentier Lumineux et aussi des autres groupes armés révolutionnaires) une priorité. Fujimori ayant pour principal soutien politique les militaires, celui-ci voudrait leur donner plus de pouvoir, ce que le Congrès du Pérou refuse. Fujimori va donc proclamer un auto-coup d'État, et de ce fait causer la dissolution du Congrès.

En 1993 est adoptée une Constitution donnant plus de pouvoir au Président, laquelle est toujours en vigueur aujourd'hui. Sont arrêtés la même année à Lima deux grandes figures du Sentier Lumineux. Valorisé par l'amélioration économique du pays et par une lutte anti-terroriste qui porte ses fruits, Alberto Fujimori est réélu en 1995, puis en 1998 avec soupçons

de fraude, lesquels sont confirmés en 2001, date à laquelle il s'enfuit au Japon pour soupçons de corruption aggravée. Son successeur, Alejandro Toledo, le premier président amérindien, est un économiste d'origine quechua. Il poursuit la politique néolibérale de son prédécesseur sous la houlette du FMI et de la Banque Mondiale, avec notamment une vague de privatisations. La dette publique et l'inflation sont sous contrôle, mais le chômage et la pauvreté continuent d'augmenter. C'est pendant son mandat que va se créer la Commission de la Vérité, en charge de faire la lumière sur les actions militaires qui ont été menées contre le Sentier Lumineux et groupuscules assimilés dix à vingt ans auparavant. Le bilan humain de ces opérations s'avère lourd, puisque 70000 personnes (soldats, guérilleros et civils mis ensemble) ont péri au cours de ces actions.

La popularité d'Alejandro Toledo va s'effriter dans un contexte de grèves et de scandales politiques, et en 2006 sera réélu Alan Garcia, qui va profiter de l'embellie économique amorcée en 2004 avec une forte hausse de la croissance. Il devra néanmoins faire face à d'importants troubles sociaux, notamment les grèves de mineurs et les conflits avec les ethnies amérindiennes autour de l'exploitation du pétrole en Amazonie, qui auront un retentissement sur le plan international, avec une opinion publique défavorable qui en fait un enjeu écologique et social.

En 2011 est élu l'ancien militaire Ollanta Humala, à la tête d'une coalition de gauche, qui va se concentrer sur les avancées sociales dans un pays qui jouit d'une belle croissance économique. Son mandat restera toutefois marqué par de nombreuses crises sociales, et par la recherche plus ou moins fructueuse d'investisseurs.

La croissance économique durant le mandat d'Humala passe de 6% à 3%, et l'informalité qui caractérise le monde du travail ne baisse pas. Son implication dans des affaires de corruption, notamment avec le géant brésilien Odebrecht (BTP, pétrochimie, Défense, transports...) ne favorise pas sa pérennité en politique.

Élu en 2016, Pedro Pablo Kuczynski fait de la "révolution sociale" l'axe majeur de son mandat, prometteur les premiers mois et d'orientation économique très libérale. Pedro Pablo Kuczynski sera impliqué dans le scandale de corruption du groupe Odebrecht brésilien, et sera poussé à la démission par le parlement un an et sept mois seulement après sa prise de fonction. Il sera remplacé par son vice-président Martin Vizcarra, qui semble suivre la même politique jusqu'en 2021.

4) Contexte économique du Pérou

La république du Pérou, troisième plus grand pays du sous-continent sud-américain et dont la capitale économique est Lima, est une économie de taille moyenne (le FMI chiffre son PIB en 2016 à environ 195 milliards USD) connaissant une expansion économique importante, mais depuis une quinzaine d'années seulement. C'est la 49^{ème} économie mondiale, et la 4^{ème} en Amérique du Sud en termes de croissance [54]. Malgré un contexte traditionnellement complexe sur le plan politique et institutionnel, spécifiquement perturbé par la conjoncture du *Lava Jato* en réponse au scandale de corruption de l'entreprise Petrobras au Brésil, le pays constitue un marché fourmillant d'opportunités liées aux partenariats publics et privés, ainsi que dans les mines et l'agro-industrie. D'une manière générale, le Pérou apparaît aujourd'hui comme l'une des économies les mieux gérées d'Amérique latine, et affiche des fondamentaux très solides.

Si la croissance annuelle du Pérou est restée faible jusqu'à l'aube du XXI^{ème} siècle (0,3 % en 1998), elle connaît par la suite un véritable boom lors des années 2000. Forte d'une croissance de 5,3% par an, en moyenne, depuis l'an 2000, l'économie péruvienne s'est développée rapidement grâce à l'industrie minière (notamment le cuivre, l'or et le zinc) et à une production agro-industrielle performante. Le pourcentage de la population vivant sous le seuil de pauvreté a par conséquent drastiquement baissé au cours des dernières décennies (de 54,8 % en 2001 à 22,7% en 2014). En revanche, un défaut structurel menace son développement ultérieur ; les autorités peinent en effet à mener à bien les grands projets d'infrastructures, dans un contexte marqué depuis plusieurs décennies par une forte corruption.

De nos jours, la croissance avoisine les 4% (depuis 2016), et les finances publiques sont saines. Le déficit public s'est creusé mais reste très raisonnable, c'est-à-dire 3% du PIB pour 2017 selon la Banque Centrale, et la dette publique s'élève à 25,9% du PIB. Pour sa part, l'inflation est contenue autour de 2%, quand les autres pays en Amérique latine sont autour de 4%. [54] Le Pérou observe une forte progression des exportations et une stagnation des importations ces deux dernières années, ce qui devrait contribuer à un excédent commercial estimé à 5 milliards USD pour 2017.

En perspective, le pays fait face à deux défis structurels à relever s'il veut poursuivre son développement à moyen terme :

- la réduction de la forte informalité de son économie, laquelle est supposée concerner entre 68 et 73 % de la population active selon les sources,
- l'optimisation des politiques publiques pour pallier le déficit d'infrastructures (manque à gagner estimé à 48 milliards USD, soit près d'un quart du PIB), dans le domaine des transports, de l'énergie, de la santé, de l'acheminement et de l'assainissement de l'eau, domaines pour lesquels le secteur privé, aussi bien national qu'étranger, est appelé à participer via de nombreux projets en partenariats publics et privés.

La croissance ne se joue pas seulement sur la partie macro-économique des finances, fondée sur les grands équilibres des échanges, mais aussi sur la partie micro en s'étendant à la population pour permettre l'émergence d'une classe moyenne, ainsi que le recul de la pauvreté et de la misère encore fréquentes dans les campagnes.

Le pays doit également poursuivre ses efforts pour décentraliser son économie, développer davantage l'éducation et lutter contre le trafic de cocaïne conjointement avec ses voisins, et notamment la Colombie (le Pérou en est actuellement le deuxième producteur mondial derrière celle-ci).

5) Géopolitique et traités internationaux du Pérou

En cohérence avec sa politique d'ouverture sur le plan politique, le Pérou a développé depuis une bonne vingtaine d'années tout un arsenal d'intégration économique et politique via de nombreux accords de libre-échange (plus d'une vingtaine à ce jour). Sur le plan régional, il est notamment membre avec ses voisins de l'Alliance du Pacifique (*Alianza del Pacífico*, qui regroupe le Chili, la Colombie, le Mexique et le Pérou), de l'ALALC (*Asociación Latinoamericana del Libre Comercio*) qui est devenue suite au traité de Montevideo en 1980 l'ALADI (*Asociación Latinoamericana de Integración*), et du Mercosur. De par sa localisation, le Pérou est également membre de l'Organisation PanAméricaine de la santé (OPS ou PAHO pour *PanAmerican Health Organization*), œuvrant dans divers domaines et promouvant le développement du continent américain dans son ensemble.

Sur le plan international, le Pérou est membre de l'OMC depuis 1995 et a lancé une stratégie de rapprochement de l'OCDE depuis 2008, laquelle a semblé se concrétiser en 2014 avec la signature de l'accord sur le Programme Pays, au terme de laquelle devait être analysé le potentiel du pays à l'accession. Des remarques sur la transparence bancaire et fiscale, notamment, n'ont pas permis une avancée ultérieure. L'adhésion du Pérou reste toujours, à l'heure actuelle, un sujet ouvert.

Sur le plan politique, le Pérou est membre de l'ONU, de l'Organisation des États américains (OEA) et de la Communauté andine des Nations (CAN), qui œuvre pour une harmonisation financière, politique et sociale entre voisins.

6) Contexte commercial actuel du Pérou

Le commerce international représente plus de 45% du PIB du Pérou (Banque Mondiale, 2016). Ces dernières années, le pays a eu pour stratégie de multiplier le nombre d'accords de libre-échange (y compris avec l'Union européenne, un accord ayant été signé en avril 2011, positionnant rapidement l'UE en 3^{ème} partenaire commercial du Pérou derrière les États-Unis et la Chine), qui couvrent actuellement 95% de ses exportations. Le pays a ainsi l'ambition de se positionner en centre régional du commerce, entre les pays d'Amérique latine et de la Coopération économique pour l'Asie-Pacifique (APEC).

Les trois principaux partenaires du Pérou à l'exportation sont dans l'ordre la Chine, les États-Unis et l'Union européenne. Les exportations concernent surtout les minerais et pierres précieuses, le cuivre, le pétrole, les produits de l'agriculture et de la pêche. Ces dernières années, les exportations minières ont été multipliées par huit, représentant maintenant plus de la moitié des exportations (en 2017, les valeurs du cuivre et de l'or ont augmenté respectivement de 31% et de 12%).

D'après les statistiques de la Banque Centrale de Réserve du Pérou, le pays a dégagé en 2017 un excédent commercial de 6,7 milliards USD, le plus important des cinq dernières années. Les exportations ont atteint 45 milliards de dollars (soit une augmentation de 21,3% par rapport à 2016), principalement grâce à une croissance des exportations de farine de poisson, de cuivre, d'or, de zinc et de produits pétroliers.

II.2. Le marché pharmaceutique péruvien

Le Pérou est un marché émergent et attractif. Après une période très mitigée allant de 2009 à 2015, ce dernier est reparti en forte hausse depuis 2016, soutenu par la reprise économique, la signature de nombreux accords commerciaux (États-Unis, Europe, Alliance du Pacifique, Asie, Russie) et une forte volonté politique de faire rayonner le pays. [55]

L'industrie pharmaceutique y est également en plein essor, portée par près de 400 entreprises pharmaceutiques, comprenant 200 laboratoires. En volume, le marché est majoritairement axé sur les génériques, alors qu'en valeur, génériques et princeps sont équilibrés. [56] [57]

Le Pérou exporte peu de médicaments, et la production est quant à elle majoritairement consommée localement. Le reste des besoins est couvert par l'importation provenant principalement des pays alentours (35%), de l'Europe (35%) et des États-Unis (10%).

Une des spécificités de ce marché est la libre fixation des prix des médicaments par les laboratoires. Les prix des produits pharmaceutiques sont donc généralement élevés au Pérou. Ils font cependant l'objet de déclarations obligatoires auprès de l'agence réglementaire locale, qui peut alors prendre des mesures en cas de dérives, d'abus et de hausses intempestives.

Les laboratoires, nationaux comme étrangers, proposent leurs produits à des grossistes-distributeurs, des hôpitaux publics (via des appels d'offres), des cliniques privées ou des pharmacies, chacun ayant ses caractéristiques.

Les clients à privilégier sont les grossistes-distributeurs, souvent propriétaires de chaînes de *boticas*. Ces grossistes-distributeurs n'ont aucune d'obligation d'acheter les produits du laboratoire et détiennent un certain poids dans les négociations, sachant que l'on compte environ 18 000 *boticas* et 2500 *farmacias* au Pérou, et que près de 85% des médicaments vendus le sont dans ces établissements.

Les hôpitaux publics représentent une très grosse part du marché en termes de volume. Toutefois, leur budget étant fixé par l'État, leur approvisionnement se fait par appel d'offre et les prix sont assez bas.

Les cliniques privées se révèlent plus intéressantes de ce côté-là, car elles accueillent une population plus aisée, bien qu'elles représentent un volume de commandes plus restreint.

II.3. Le système de santé péruvien

II.3.1. Les acteurs du système de santé péruvien actuel

II.3.1.1. L'organisation des institutions péruviennes

Le système de santé péruvien est décrit dans la loi générale de santé (*Ley General de Salud*) n°26842. Les titres préliminaires III et VII résument le système en place au Pérou, confirmé par l'article premier suivant :

« **Titre III** : Toute personne a droit à la protection de sa santé selon les termes et conditions établis par la loi. Le droit à la protection de la santé est irréfutable. »

« **Titulo III**. *Toda persona tiene derecho a la protección de su salud en los términos y condiciones que establece la ley. El derecho a la protección de la salud es irrenunciable.* »

« **Titre VII** : L'État s'emploie à promouvoir l'assurance universelle et progressive de la population contre les événements pouvant affecter la santé, et garantit la libre affiliation aux organismes de prévoyances, sans préjudice au système obligatoire imposé par l'État afin que personne ne soit laissé sans protection. »

« **Titulo VII** : *El Estado promueve el aseguramiento universal y progresivo de la población para la protección de las contingencias que pueden afectar su salud y garantiza la libre elección de sistemas previsionales, sin perjuicio de un sistema obligatoriamente impuesto por el Estado para que nadie quede desprotegido.* »

« **Article 1^{er}** - Toute personne a droit au libre accès aux prestations de santé et aux organismes de prévoyance de son choix. »

« **Artículo 1** - *Toda persona tiene el derecho al libre acceso a prestaciones de salud y a elegir el sistema previsional de su preferencia.* »

Le système de santé au Pérou est un système relativement complexe. Il est qualifié de décentralisé de par le pouvoir donné aux instances et caisses régionales du Minsa, décrit comme fragmenté de par la répartition inhomogène des administrés entre les différents centres payeurs, et taxé d'inégalitaire car orientant l'accès aux soins en fonction des situations économiques et professionnelles des personnes (comme décrit dans la figure 8).

La coordination de ce système est orchestrée par le Système National Coordiné et Décentralisé de santé décrit dans la loi n°27813 (*Ley del Sistema Nacional Coordinado y Decentralizado de Salud, SNCDS*).

La santé au Pérou, comme dans beaucoup d'autres pays, est prise en charge au travers de deux systèmes : un système public répondant à la politique de santé de l'État en matière d'accès au soin pour sa population ; et un système privé autorisé par la loi pour désengorger le système public. [58] [59]

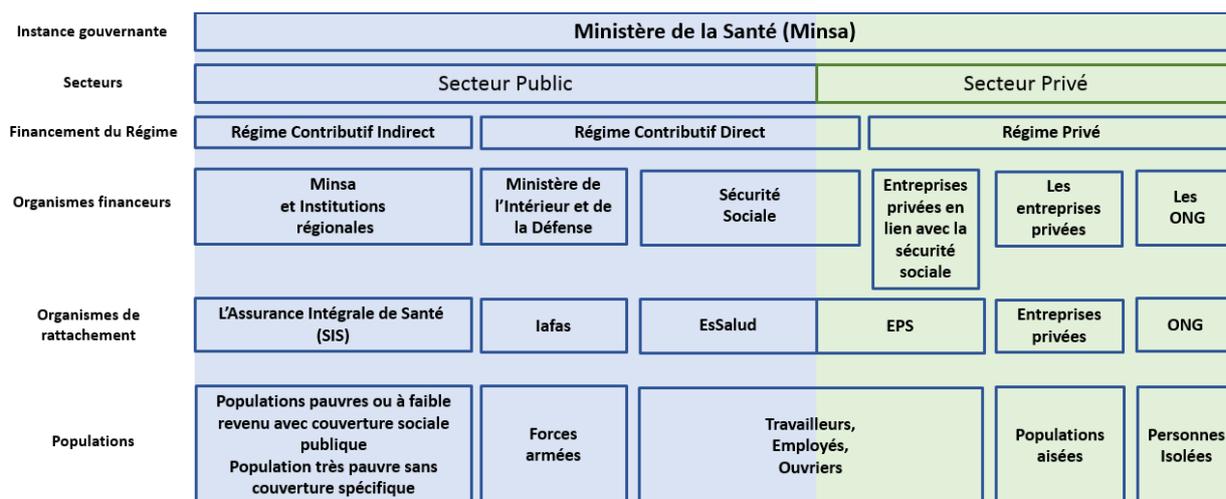


Figure 10 : Organisation simplifiée du système de santé au Pérou.

Le système de santé au Pérou est administré par cinq centres payeurs dont l'affiliation dépend des revenus et de la fonction exercée. Cette affiliation oriente vers des centres de soin spécifiques décrits par la loi N° 29414, laquelle établit les droits des affiliés au système de santé (*Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud*).

Les centres d'affiliation sont répartis comme suit :

- Le secteur public :
 - la couverture d'État par les instances régionales de santé,
 - la couverture EsSalud,
 - les couvertures spécifiques aux Forces armées.
- Le secteur privé :
 - les entités prestataires de santé (EPS),
 - les assurances privées.
- Les Organisations Non Gouvernementales (ONG).

1. Pour le secteur public

a. Les instances régionales du Ministère de la Santé (Minsa, *Ministerio de Salud publica del Perú*)

Les instances régionales du Minsa fournissent une couverture à environ 60 % de la population péruvienne, via le « Système Intégral de Santé » (*Seguro Integral de Salud, SIS*). Créé en 2001, cet organisme visait à aider les Péruviens ne bénéficiant à l'origine d'aucune couverture santé. Le SIS garantit l'accès aux soins, aux médicaments, aux analyses, aux opérations et autres, inscrits sur une liste prédéfinie et ne dépassant pas un montant établi dans le Plan Essentiel d'Assurance Maladie (*Plan Esencial De Aseguramiento En Salud, PEAS*).

Il est décliné en quatre types [60]:

- le SIS Gratuit (*SIS gratuito*), pour les personnes en situation de pauvreté extrême, les femmes enceintes et les enfants, entre autres,
- le SIS des Indépendants (*SIS independiente*), pour les travailleurs indépendants, les étudiants universitaires, les personnes âgées, et autres, ayant les moyens d'y souscrire,
- le SIS microentreprises (*SIS microempresas*), pour les propriétaires de microentreprises désirant y souscrire pour leurs employés,
- le SIS entrepreneurs (*SIS emprendedor*), pour certains entrepreneurs sans employés/ouvriers à leur charge (artisans, commerçants, producteurs etc.), déjà contributeurs du Nouveau Régime Unique Simplifié (*Nuevo Régimen Único Simplificado, NRUS*) pour le paiement de leurs charges et taxes professionnelles.

b. L' EsSalud

Les prestations de santé de l'EsSalud, définies dans la réglementation, incluent l'accès aux programmes de prévention, l'accès aux soins de santé et donnent droit à des indemnités en cas d'invalidité temporaire, de maternité ou de décès.

Ce système a été créé en 1999 par la loi n°27056 (*Ley de Creación del Seguro Social de Salud*), qui a été révisée par la loi 26790 de modernisation du système de Sécurité Sociale (*Ley de Modernización de la Seguridad Social en Salud*) et fournit une couverture à environ 30 % de la population. [33]

Créée pour les actifs, cette couverture s'adresse aux salariés du secteur public et privé et aux retraités, ainsi qu'à leur famille, sous certaines conditions. Elle est financée par les cotisations à hauteur de 9% des salaires et 4% des retraites.

L'EsSalud gère son propre réseau d'établissements de santé (hôpitaux, centres de soins, dispensaires) répartis à travers le pays. Les soins des personnes affiliées peuvent être pris en charge seulement dans ces centres.

Via son système d'Assurance Indépendante, créée dans le cadre de la loi sur l'assurance maladie universelle (*Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud*) N° 29344), l'EsSalud est accessible à tout résident du Pérou (sans limite d'âge), et surtout aux travailleurs indépendants (artisans, commerçants, chauffeurs, artistes, etc.), étudiants, entrepreneurs et toutes personnes souhaitant souscrire à une assurance maladie. L'EsSalud couvre également les personnes à charge de l'assuré (conjoint, enfants mineurs et enfants majeurs handicapés) et la prise en charge des prestations de soins se fait alors en fonction du montant de la cotisation versée. [62]

L'EsSalud se décline alors en cinq types [63] :

- l'assurance classique (assurance santé), pour les employés/ouvriers et leur famille, ainsi que les retraités,
- l'assurance facultative (complémentaire santé), pour les personnes et travailleurs indépendants ayant les ressources pour la prendre en charge,
- l'assurance complémentaire pour les travaux à risque (protection supplémentaire), pour les travailleurs exposés de par leur travail à des risques accrus d'accident,
- l'assurance agraire (spécifique) : pour tous les travailleurs de l'agro-alimentaire (culture, élevage, avicole, agro-industrie, excluant les activités liées à l'industrie forestière),
- l'assurance accident (assurance vie), cette assurance individuelle prévoit une indemnisation en cas de décès, ou d'invalidité permanente ou partielle à la suite d'un accident. Cette assurance est réservée aux assurés des régimes EsSalud classique, agraire et facultative.

c. Les organismes de rattachement spécifiques aux forces de Sécurité et de Défense du pays

Les organismes de gestion des fonds alloués à la couverture des « Forces armées rattachées au Ministère de la Défense » se sont regroupés, suite à la loi sur la Sécurité Sociale Universelle n°29344 en lafas (*Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud de las Fuerzas Armadas* pour Institutions administratives des fonds d'assurance santé des Forces armées).

Le Décret législatif n°1173 en fixe les attributions [64] et les sépare en :

- lafas de l'Armée du Pérou (appelée FOSPEME),
- lafas de la Marine du Pérou (appelée FOSMAR),
- lafas de l'Armée de l'air péruvienne (appelée FOSFAP).

Les lafas prennent en charge l'intégralité des prestations et soins de santé délivrés dans des institutions et établissements de santé, appelés IPRESS, qu'ils soient publics, privés ou mixtes, gérés par un professionnel militaire ou civil qualifié. Le fonctionnement de ces établissements de santé est régi par le Décret législatif n°1158.

Les Forces armées, sous la tutelle du Ministère de l'Intérieur (comme par exemple la police nationale du Pérou), sont gérées par des organismes spécifiques.

2. Pour le secteur privé

a. Les Entités Prestataires de Santé (EPS)

Les entreprises péruviennes peuvent opter pour un système complémentaire à l'EsSalud pour leurs employés. Ce système complémentaire comprend quatre entreprises (Rimac, Mapfre, Sanitas, Pacifico) ayant chacune un nombre maximum d'adhérents, dépendant du nombre d'établissements de santé avec lesquels elles travaillent.

Pour les employés, dits « travailleurs dépendants » (25% des travailleurs péruviens) ayant choisi ce système et y ayant accès, un quart des 9% prélevés sur leur salaire pour cotisation EsSalud finance leur EPS.

Ce système a deux avantages principaux. Le délai pour obtenir une consultation dans un centre ayant un accord avec l'EPS est plus court que dans les établissements EsSalud, et la prise en charge des soins y est meilleure.

Cependant la couverture des EPS n'est cependant pas intégrale, et ne prend en charge que certains actes et certaines pathologies. L'affilié EsSalud/EPS doit donc choisir son établissement de santé en fonction du soin dont il a besoin, mais sachant qu'en cas d'urgence, tous les centres le prendront en charge. [63] [65]

Comme c'est le cas dans l'assurance sociale EsSalud, seuls les établissements de santé liés à l'EPS à laquelle le patient est rattaché, prennent en charge les soins. Les EPS se sont développées pour améliorer la qualité des soins et alléger les hôpitaux d'EsSalud, bien que ces EPS ne gèrent que les soins courants sans hospitalisation. Les interventions chirurgicales seront pratiquées dans les hôpitaux d'EsSalud. Tous les salariés d'une même entreprise ont le choix d'adhérer à une EPS et ils procèdent ensuite à un vote pour décider quelle assurance choisir ; tous les employés auront ainsi la même assurance.

b. Les assurances privées

Du fait de la forte croissance du pays, de sa stabilité et des opportunités légales et financières, de nombreuses entreprises privées se sont lancées dans les domaines de l'assurance santé et de l'assurance vie, faisant du Pérou un des pays d'Amérique latine avec le plus grand nombre d'assurances privées. On compte ainsi près de 21 compagnies dont deux dominent le marché, Pacifico seguros et Rimac. Quatre d'entre elles sont également des EPS. [66]

Ces entreprises prennent en charge les soins de leurs adhérents dans leurs cliniques, ou remboursent les frais engagés auprès de praticiens de santé préalablement déclarés.

Ces entreprises proposent également des formules complémentaires à l'EsSalud, au SIS et aux EPS pour la prise en charge de certaines pathologies et soins particuliers (cancers, urgences, déplacements en ambulance, etc.). [67] [61]

3. Les Organisations non gouvernementales

Parmi les organismes œuvrant pour la santé au Pérou, on compte également quelques ONG prenant en charge les personnes très pauvres avant leur intégration dans le SIS, et les populations très isolées ne pouvant être prises en charge par des centres de soins affiliés.

II.3.1.2. Les acteurs du système de soins au Pérou

1. Les ressources humaines et matérielles

La santé au Pérou est assurée dans des centres de soins, plus ou moins spécialisés, plus ou moins importants, et travaillant en collaboration avec les centres payeurs décrits ci-dessus. La réforme du système de santé, mise en place au Pérou en 2001, a permis d'étendre la couverture à 75% de la population, et ainsi d'améliorer le niveau de santé général. Un des indicateurs permettant de suivre l'efficacité et la capacité de déploiement de cette couverture est le nombre de structures et de praticiens de santé.

Pays	Population totale	Nombre pour 10 000 habitants			Nombre d'hôpitaux (données 2017)
		Médecins (données 2014)	Infirmières (données 2014)	Lits d'hospitalisation (donnée 2016)	
Argentine	44			47	2268
Brésil	209	15,1	7,1	23	8211
Chili	18	21,5	22	21	381
Colombie	49	18,5	10,8	15	2458
Équateur	16,6	20,4	10,1	16	-
Mexique	129	21,2	25,1	15	3642
Pérou	32	11,9	12,7	15	792

Tableau 5 : Ressources matérielles et humaines comparées en Amérique latine. [68] [69] [70]

Le Pérou comptait en 2017 près de 800 hôpitaux sur son territoire.

En 2016, on comptait au Pérou en moyenne 12,5 médecins et 13,5 infirmières (soit 26 praticiens de santé, nombre en augmentation par rapport à 2014) pour 10 000 habitants, avec de grandes disparités régionales. Le Pérou se situe dans la moyenne des pays d'Amérique latine, là où le Chili est à plus de 42 et le Brésil à 22 praticiens de santé pour 10 000 habitants.

Les ressources humaines médicales du Pérou sont principalement engagées auprès :

- du système public géré par le Minsa et les instances régionales. Les centres de soins affiliés mobilisent 70% des ressources humaines et sont en charge de la plus grande partie de la population,
- de l'EsSalud, dont les centres affiliés mobilisent 21% des ressources humaines et prennent en charge 30% de la population. [70] [71] [72]

2. Les acteurs de la dispensation des médicaments

La distribution des produits de santé au Pérou s'initie par deux acteurs, selon l'origine du produit (figure 10) :

- si le produit est fabriqué localement, l'entité en charge est un laboratoire,
- si le produit est importé, l'entité en charge est une *droguería*.

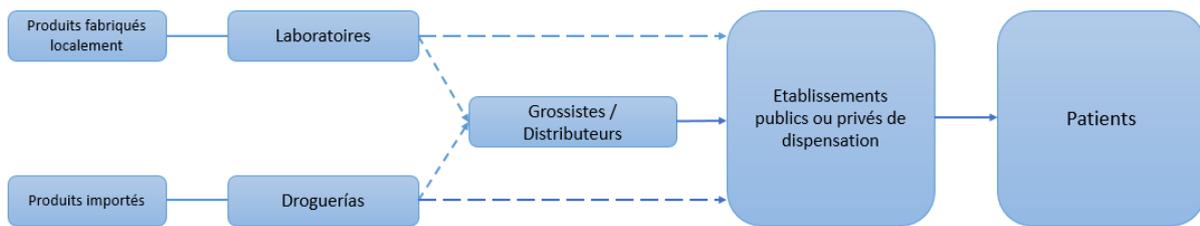


Figure 11 : Schéma simplifié de distribution et de dispensation. [56]

En dehors des hôpitaux et autres institutions de santé (possédant leurs pharmacies à usage intérieur), la dispensation des médicaments au Pérou se fait dans deux types d'établissements :

- Les *farmacias* (ou pharmacies), qui sont des établissements tenus par des pharmaciens appelés « directeurs techniques », responsables de leur fonctionnement. Ils sont autonomes et indépendants dans la gestion de leur pharmacie, la dispensation des médicaments et autres produits de santé, et les conseils qu'ils peuvent être amenés à prodiguer.
- Les *boticas* (boutiques d'apothicaires) sont des établissements détenus par un groupe ou une entreprise spécialisée, dans lesquels le pharmacien responsable y travaillant est employé. Il n'intervient pas dans les négociations de prix avec les distributeurs et grossistes, ni dans les politiques commerciales et autres agencements publicitaires.

Les *boticas* sont davantage tournées vers la performance économique, et constituent une concurrence importante pour les *farmacias*. Il est à noter également que ces *boticas* sont fréquemment regroupées en chaînes, et détenues par des grossistes-distributeurs locaux.

Depuis janvier 2018 et le rachat d'une des deux plus grandes chaînes de pharmacie par l'autre, près de 85% des *boticas* du pays sont détenues par une seule entreprise, la branche InkaFarma du groupe Intercorp, qui occupe désormais 95% de ce marché. InkaFarma est devenu le partenaire obligatoire pour tout laboratoire pharmaceutique.

Cet état de quasi-monopole n'est pas restreint par la législation péruvienne, puisque cette dernière ne punit que les « ententes illicites » entre entreprises, et ne prévoit aucune mesure contre les prises de positions dominantes sur les marchés, lesquelles créent des situations de quasi-monopole (*trust*). [73]

Les acteurs de la dispensation se répartissent alors selon le tableau 4 ci-dessous, et sont pour moitié situés à Lima.

TYPE D'ÉTABLISSEMENT	NOMBRE D'ÉTABLISSEMENTS
Boticas	17654
Farmacias	2145
Pharmacies à usage intérieur	3682
Droguerías	3388
Laboratoires	238

Tableau 6 : Acteurs liés à la mise sur le marché des produits de santé au Pérou. Données 2015. [56]

II.3.2. Les réformes à venir concernant le système de santé péruvien

Comprenant la mise en place progressive d'une couverture universelle de santé à partir de 2009, le système de santé péruvien actuel a permis l'amélioration notable de tous les indicateurs de santé du pays.

Ce système couvrait en 2017 près de 75% de la population (45% sous le régime d'État, 5 % sous le régime privé, 25% par le régime d'EsSalud). [74]

Le déploiement rapide de cette couverture, incorporant en majorité une population à l'origine très pauvre, a cependant très rapidement montré les faiblesses du système, et révélé un financement insuffisant par l'État. En effet, les hôpitaux de santé publique présentent parfois des temps d'attente particulièrement élevés, et les soins disponibles sont parfois limités.

Les prochaines réformes à venir iront donc dans le sens du perfectionnement de ce système en améliorant : [75]

- les mécanismes et institutions en charge de son financement,
- la gestion des ressources humaines disponibles dans le secteur de la santé publique.

Le Pérou n'est néanmoins pas seul dans la mise en place de ces réformes. Le déploiement de la couverture universelle et l'accès à certains traitements onéreux ou touchant certaines pathologies sont coordonnés dans toute la zone par l'OPS, sont accompagnés par ses groupes d'experts et sont financés partiellement par un fond stratégique dédié. [76]

Par ailleurs, le Pérou et les autres membres de la Communauté andine des Nations font de l'accès à la santé un enjeu majeur de développement. [74] [77] [68] Cet élément est à considérer comme un des piliers du renforcement coordonné, soutenu et relativement uniforme des systèmes de santé dans les pays de la CAN.

II.4. Organisation légale et réglementaire de l'implantation au Pérou

II.4.1. L'entité légale

La réglementation péruvienne impose que les AMM des produits mis sur le marché soient détenues par une entité locale. Se pose alors le choix de travailler avec un partenaire local, déjà implanté, dont l'activité, le fonctionnement, les contacts et les circuits de vente sont déjà installés, ou bien d'ouvrir une filiale.

Nous développerons ici ce deuxième cas, en décrivant brièvement les conditions de la création d'une entité locale.

Comme pour toute entreprise au Pérou, l'ouverture de la filiale doit répondre aux obligations locales sur les sociétés, dictées par la loi n°26887 (*Ley General de Sociedades*), et par la loi 26366 promulguant la création du Registre des Sociétés (*Registro de Sociedades*) géré par la SUNARP (*Superintendencia Nacional de los Registros Públicos*).

La société est créée sur place, suite à la réception de son « acte constitutif » par les instances de l'État, constitué du « pacte social », dossier contenant obligatoirement et sans restriction, selon les articles 54 et 55 de la loi 26887 :

- l'identification des associés et fondateurs
Pour une personne physique : ses nom, adresse, état civil ; pour une personne juridique : sa dénomination ou raison sociale, son adresse, son représentant et les accords qui les lient,
- un courrier exprimant la demande de création d'une société sous le statut choisi (Société Anonyme S.A., Société Anonyme Fermée (Cerrada) S.A.C. Société Individuelle, etc.), signé par les actionnaires et les représentants, présentant ses liens avec la maison mère du groupe le cas échéant,
- le montant du capital de départ et le partage des parts,
- la description et l'estimation des apports en nature, en numéraire ou en industrie de chaque actionnaire,
- la description du système d'administration,
- les statuts de la société, contenant :
 - le nom de société,
 - la description de l'objet social de la société (en fonction de son type d'activité),
 - l'adresse de la société,
 - la date d'ouverture souhaitée et la durée d'activité estimée (qui peut être déterminé ou indéterminé),
 - le montant du capital et la répartition des parts,
 - l'organigramme et les fonctions des associés,
 - la formulation des requis à la modification du pacte social.

Cette entité nouvellement créée est liée au groupe par un ensemble de contrats définissant les aspects de ses obligations et responsabilités intragroupes.

De plus, dans le cadre d'une entreprise de santé (*boticas*, pharmacies, grossistes-distributeurs ou laboratoire pharmaceutique), à la suite de la constitution juridique de la société et de son installation dans des locaux, la reconnaissance du statut de *droguería* doit être prononcée par l'autorité de santé péruvienne, la Digemid (*Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas* pour Direction Générale des Médicaments, Produits et Drogues), qui procédera par la suite à son inscription au registre des *droguerías*.

En effet les établissements pharmaceutiques, selon l'article 8 du Décret n° 014-2011-SA, d'application partielle de la loi n°26842, doivent être inspectés au préalable à leur ouverture par la Digemid. Cette inspection évalue les activités de « *contrôle et de vigilance sanitaire* », ainsi que l'application des Bonnes Pratiques leurs incombant (fabrication, laboratoire, transport, stockage, etc.), et s'axe sur plusieurs points précis, assurant le contrôle :

- du système d'assurance qualité de la future entreprise pharmaceutique, par une vérification :
 - des autorisations préalables du site,
 - de l'organigramme, des descriptions de fonction,
 - du système de procédures couvrant le stockage, la traçabilité, l'auto inspection
- des fonctions du Directeur technique et de sa capacité à faire appliquer les Bonnes Pratiques de stockage (a minima),
- de l'organisation du personnel : nombre, formation, cadre de travail, mise en place de la visite médicale au travail,
- des locaux : agencement, aspect sécurité au travail, fonctions des différentes pièces, matériel disponible,
- de la capacité à prendre en charge les produits à mettre sur le marché, soit sur place (procédure, local spécifique, traçabilité), soit par une entreprise tierce (contrat, procédure, traçabilité),
- de la capacité à prendre en charge les activités règlementaires et à responsabilité pharmaceutique liées à la commercialisation des produits de santé, via le contrôle des pratiques et procédures relatives aux activités de :
 - archivage et traçabilité,
 - réclamation,
 - rappel de lots,
 - auto-inspection et audit des partenaires éventuels.

Le niveau de performance du laboratoire pour ces points, listés dans le formulaire DICER-FOR-018 de la Digemid, est alors évalué. S'il est jugé suffisant, l'établissement se voit délivrer une autorisation d'ouverture et une certification par la Digemid. [78]

Les laboratoires pharmaceutiques ainsi autorisés ne sont habilités à vendre leurs produits (médicaments, dispositifs médicaux, produits sanitaires) qu'aux *farmacias*, aux pharmacies des établissements de santé et aux *boticas*. La vente directe aux patients n'est possible que pour les gaz médicaux. Il est à noter également que la Digemid impose aux laboratoires de posséder et de déclarer un local de stockage ou magasin, devant répondre aux textes en vigueur en matière de traçabilité, de Bonnes Pratiques de stockage, et de qualité. La lourdeur des procédures administratives nécessaires au changement de ce type de partenaires ou de la zone de stockage associée au laboratoire, ainsi que les inspections régulières de ces établissements par la Digemid, imposent une réflexion inscrite dans la durée et une volonté constante de bonne entente avec les partenaires.

II.4.2. Les responsabilités associées au statut de laboratoire pharmaceutique

L'activité pharmaceutique au Pérou est encadrée par un ensemble de textes législatifs et réglementaires, nationaux et internationaux, mis en application par le Ministère de la Santé Péruvien (Minsa) et l'agence en charge des produits de santé, la Digemid.

Au niveau international, la réglementation pharmaceutique péruvienne est influencée par les lignes directrices ICH, par les lignes directrices et par les orientations de l'OMS, par les « Bonnes Pratiques » (de fabrication, de laboratoire, de transports, de stockage...), ainsi que par les textes et organisations d'autres agences (notamment américaine FDA et européenne EMA), qui sont retranscrits dans le droit national. La réglementation est également soumise, de par la participation du Ministre de la Santé péruvien aux décisions et directives (*resolución, decisión*) de la Communauté andine des Nations et de l'OPS.

Le texte de référence au Pérou est la loi N° 26842 *Ley General de Salud*, pour Loi Générale de Santé. Elle décrit dans ses chapitres l'ensemble des aspects du système de santé, des produits de santé aux institutions, en passant les établissements de santé, les politiques de santé et les infractions.

La dernière modification de cette loi en date du 6 mars 2018 a permis d'implémenter la reconnaissance et l'encadrement des médecines traditionnelles et pratiques ancestrales, dites pré-hispaniques.

La Loi Générale de la Santé est également accompagnée par la loi n° 29459 relative aux produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux et produits de santé, et mise en application par les Décrets Suprêmes n° 014-2011-SA modifié (pour la mise en application spécifique des modalités encadrant les établissements pharmaceutiques) et n° 016-2011-SA modifié (pour la mise en application spécifique des aspects entourant la « vie » des produits de santé).

Selon cette réglementation, les responsabilités liées à la mise sur le marché de produits de santé importés au Pérou sont supportées par une *droguería* locale, définie comme « établissement pharmaceutique dédié à l'importation, l'exportation, la commercialisation, le stockage, le contrôle de la qualité et la distribution de produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux ou produits sanitaires ».

D'après le Décret Suprême n° 014-2011-SA de la loi n° 29459, les *droguerías* doivent être sous la responsabilité d'un unique Directeur Technique Pharmacien (*Quimico-Farmacéutico*), diplômé et habilité, répondant devant les autorités de santé. Les responsabilités sont également étendues au propriétaire (ou représentant légal) de l'établissement.

Ce directeur technique doit être inscrit au Registre des Directeurs Techniques de la Digemid, et doit obligatoirement être présent sur place aux heures d'ouverture, sauf dérogation à un « assistant Pharmacien » (*Quimico-Farmacéutico*) diplômé, habilité et déclaré au préalable.

Les responsabilités du Directeur Technique sont décrites dans l'article 77 de la loi 29459 :

- veiller à ce que le système d'assurance qualité, dans les étapes de « réception », stockage, et distribution, assure la bonne conservation, stabilité et qualité des produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux et produits de santé dans le cas où les produits sont gardés sur place,
- s'assurer que la commercialisation des produits se fait exclusivement selon les moyens et vers les destinataires autorisés par la réglementation,
- gérer le retrait du marché des lots quand nécessaire et assurer la communication avec les autorités (Digemid),
- assurer la libération des lots de produits autorisés sur le marché, après avoir contrôlé la conformité du Certificat d'Analyse de lot avec les spécifications enregistrées,

- assurer le maintien à jour des informations relatives à la sécurité et à la qualité des produits commercialisés,
- s'assurer qu'aucun produit contaminé, altéré, falsifié, expiré, dont les conditions de conservation n'auraient pas été respectées ou ayant subi d'autres altérations ne soient présents sur le marché, et en assurer le retrait de la vente et la destruction le cas échéant,
- assurer la formation et la supervision du personnel technique, administratif ou assistant dans les fonctions qui leurs sont attribuées,
- garantir la véracité et l'exactitude des déclarations et des documents en rapport avec les dossiers des produits de santé enregistrés, ainsi que leur transmission aux autorités (notamment les parties relatives aux techniques analytiques et spécifications des lots importés et leurs certificats d'analyse correspondants),
- assurer le suivi de pharmacovigilance et la transmission des cas suspectés selon la réglementation en vigueur,
- mettre en place un suivi interne des cas de pharmacovigilance détectés,
- s'assurer de la conformité de la structure dont il est le responsable avec les Bonnes Pratiques s'y appliquant (stockage, distribution et transport, pharmacovigilance, etc.),
- s'assurer du contrôle des éléments promotionnels et publicitaires et de leur conformité aux normes en vigueur,
- garantir la traçabilité et le stockage des produits stupéfiants.

Les responsabilités et fonctions sont ensuite précisées et complétées par les exigences des procédures internes du groupe qui sont applicables à la filiale.

II.4.3. L'évolution de la réglementation

Le dynamisme péruvien et son désir de rayonnement, à la fois sur les plans économique et institutionnel, se retrouvent également sur le plan réglementaire.

La nouvelle Directrice générale de la Digemid depuis avril 2018, Enma Violeta Cordova Espinoza, a réaffirmé sa volonté de poursuivre les démarches relatives à la norme ISO : 9001 de management de la qualité engagées au sein de l'Agence. Elle a en outre précisé que l'Agence mettrait tout en œuvre pour obtenir la reconnaissance d'Agence Règlementaire de niveau IV par l'OPS. Le groupe de travail attaché à cette mission devrait donc suivre le calendrier et les actions prévus dans le plan de la *Resolucion Directoral* n°017- 2018-DIGEMID-DG-MINSA du 1^{er} février 2018. Cette reconnaissance, prévue pour mai 2019, facilitera grandement les synergies avec les autres agences déjà reconnues de niveau IV. [79]

En effet, l'OPS, grâce à son groupe de travail pour l'harmonisation de la réglementation des médicaments en Amérique (PANDRH pour *Pan American Network for Drug Regulatory Harmonization*) créé en 1999, promeut le renforcement des agences réglementaires nationales et l'harmonisation des réglementations, et évalue les Agences Nationales de Santé sur leurs performances réglementaires.

Le PANDRH travaille conjointement avec les Agences nationales pour d'une part renforcer leurs activités réglementaires, et d'autre part avancer vers la convergence des réglementations. Ce travail passe par :

- la promotion de l'efficience, de la transparence et de la standardisation des procédures d'évaluation,
- la définition de stratégies concrètes de diffusion et d'adoption de mesures supportant cette convergence,
- la promotion des Bonnes Pratiques,
- la promotion des échanges d'expériences entre agences au travers de forums organisés,
- l'inclusion de partenaires industriels, académiques et d'organismes non gouvernementaux dans les discussions.

Cette volonté d'harmonisation a ensuite été renforcée par la résolution CD50.R9 de l'OPS nommée « Renforcement des Autorités Règlementaires Nationales en matière de médicaments et de produits biologiques », et publiée en 2010.

Les agences de santé de chaque pays sont grandement incitées à améliorer leur fonctionnement par :

- un meilleur suivi et contrôle de leurs activités en tant qu'Agence Règlementaire Nationale,
- la reconnaissance d'autorités de références (extérieures au pays) pour accélérer les procédures et éviter un double travail d'évaluation,
- l'harmonisation des exigences, des requis et des procédures au sein des pays de l'Organisation participant ainsi au programme PANDRH. Les principaux sujets d'alignement sont l'échange de données sur la sécurité, la mise au point d'une pharmacopée commune ainsi que la reconnaissance réciproque des visites de sites cliniques et des inspections des sites de fabrication, donnant lieu à des certifications de Bonnes Pratiques.

Pour assurer un suivi de l'évolution des Agences et donner une application concrète à cette convergence règlementaire, l'OPS les classe en quatre niveaux :

- Niveau 1 : Les fonctions règlementaires de l'État sont assurées par un département du Ministère en charge de la Santé, niveau minimum d'activités règlementaires.
- Niveau 2 : présence d'une structure ou d'un organisme national décrit comme « Autorité Règlementaire Nationale », et dont les fonctions couvrent certaines recommandations de IOPS/OMS pour assurer la Sécurité, l'Efficacité et la Qualité des médicaments vendus sur le territoire.
- Niveau 3 : il existe une Autorité Règlementaire Nationale compétente, qui doit cependant améliorer ses performances dans certains domaines recommandés par l'OPS/OMS afin de garantir la Sécurité, l'Efficacité et la Qualité des médicaments vendus sur le territoire.
- Niveau 4 : L'Autorité Règlementaire Nationale est compétente et efficace pour s'acquitter des fonctions règlementaires recommandées par l'OPS/OMS afin de garantir la Sécurité, l'Efficacité et la Qualité des médicaments.

En janvier 2018, six agences en Amérique latine avaient obtenu leur classification « niveau IV » : l'Argentine, le Brésil, le Chili et la Colombie, Cuba et le Mexique ; auxquels s'ajoutent le Canada et les États-Unis pour l'ensemble du territoire de l'OPS. [80]

La DIGEMID revoit et améliore en ce sens ses textes en vigueur et vient par exemple de mettre à jour ses Bonnes Pratiques de Fabrication, par le Décret Suprême n°021-2018-SA du 20 août 2018, et ses Bonnes Pratiques de Laboratoire pour le Contrôle Qualité des Produits Pharmaceutiques par le Décret Suprême n°017-2018-SA du 20 juillet 2018.

II.5. La mise sur le marché et la gestion des enregistrements

II.5.1. L'enregistrement des produits et leur mise sur le marché

L'Amérique latine ne possède pas d'harmonisation précise pour l'enregistrement et le suivi des médicaments sur le marché, à la différence des pays de l'Union européenne dont l'histoire et les volontés politiques ont permis un rapprochement et une harmonisation initiés de longue date dans de nombreux domaines, et notamment le domaine pharmaceutique avec des processus d'enregistrement clairement définis (MRP/DCP/National). Ce phénomène d'harmonisation se retrouve par exemple en Asie (avec l'ASEAN).

Le Pérou possède donc son propre format de dossiers, ses délais d'évaluation et ses exigences propres, tendant tout de même à se rapprocher de ceux de ses voisins.

Le point le plus important d'un produit de santé est son enregistrement auprès de l'autorité de santé, comme cela est décrit dans l'article 8, chapitre IV de la loi 29459 :

« tous les produits décrits dans l'article 6 de la présente loi doivent être inscrits au registre sanitaire [...], l'enregistrement est temporaire et renouvelable tous les 5 ans. »

D'après l'article 6 de la loi 29459, publiée au journal officiel sous la forme du Décret législatif n°1344 le 7 janvier 2017, sont à enregistrer :

- les produits pharmaceutiques :
 - les médicaments,
 - les médicaments à base de plantes,
 - les produits diététiques et édulcorants (mentionnés dans la loi mais non appliqués dans le Décret),
 - les produits biologiques,
 - les produits galéniques, dont la liste est fixée par Décret (*resolucion directoral n° 051-2016-Digemid-DG-Minsa*),
- les dispositifs médicaux (classés à risque bas, modéré et élevé),
- les produits sanitaires (cosmétiques, articles sanitaires et produits ménagers).

Sont exclus de cette liste les produits fabriqués sur le territoire et destinés à l'exportation.

Depuis juin 2013, la Digemid a « délocalisé et dématérialisé » les activités d'enregistrement, de renouvellement, de variation et autres activités du cycle de vie des produits de santé sur le portail en ligne VUCE (*Ventanilla Unica de Comercio Exterior*), portail du Ministère du Commerce Extérieur (Mincetur) qui regroupe les activités en ligne de plusieurs institutions de l'État.

Les modalités d'enregistrement et de suivi sont détaillées dans la loi n°29459 (*Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios*), entrée en vigueur suite à la publication du Décret Suprême n°16-2011-SA.

Les requis pour l'enregistrement sont notamment décrits dans les articles 10 et 40, et dépendent de la classification du produit en catégorie 1, 2 ou 3 :

Catégorie 1 - produits dont les principes actifs sont mentionnés dans le Registre National Unique des Médicaments Essentiels (PNUME pour *Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales*).

Le dossier soumis aux autorités doit contenir les éléments suivants :

- les spécifications et techniques analytiques des principes actifs et du produit fini, en accord avec les monographies des Pharmacopées de référence (américaine, européenne, britannique, japonaise, OMS, allemande, suisse, belge, coréenne) lorsqu'elles sont appliquées dans le pays du fabricant. Des limites plus étroites et des tests additionnels sont toutefois acceptés,
- les spécifications des conditionnements primaires et secondaires,
- la validation des techniques analytiques du produit fini,
- le diagramme du processus de fabrication, identifiant les points critiques et les contrôles associés,
- la validation du processus de fabrication,
- les études de stabilité répondant aux conditions exigées pour les pays classés IVb par l'OMS, c'est-à-dire conduites sur une durée au minimum d'au moins douze mois et aux conditions 30°C/75% Humidité Relative (HR), et six mois en conditions accélérées 40°C/75% HR (sauf conditions de conservation particulières),
- les maquettes des conditionnements primaires et secondaires, et des accessoires si présents,
- les maquette du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice,

- un CPP (Certificat de Produit Pharmaceutique) ou CLV (Certificat de Libre Vente) du pays fabricant ou d'un pays de référence respectant les modèles OMS, pour les produits importés,
- le certificat BPF du site de fabrication, émis par les autorités péruviennes, les autorités des pays à « haute vigilance sanitaire » ou des pays avec lesquels il existe une reconnaissance mutuelle, selon les accords en vigueur,
- le plan de gestion des risques (RMP pour *Risk Management Plan*), dans le cas de principes actifs enregistrés pour la première fois au Pérou,
- la partie clinique du dossier, qui doit soutenir la sécurité et l'efficacité du produit.

Le calendrier et la durée d'évaluation des demandes d'AMM pour les produits entrant dans cette catégorie sont fixés par la loi. L'évaluation doit durer en théorie 60 jours mais est, en pratique, plus proche de 12 mois.

Catégorie 2 - produits dont les principes actifs ne se retrouvent pas dans le PNUME, mais sont enregistrés dans un des pays dits à « haute vigilance sanitaire » par la Digemid (Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Corée du Sud, Danemark, Espagne, États-Unis, France, Pays-Bas, Irlande, Japon, Italie, Norvège, Portugal, Royaume-Uni, Suède, Suisse et EMA.), ainsi que les produits de catégorie 3, déjà enregistrés dans le pays avant l'entrée en vigueur de la loi n° 29459 sur les produits de santé. Pour l'enregistrement de ces produits, le dossier accompagnant la demande d'évaluation doit contenir l'ensemble des éléments demandés pour les produits de la catégorie 1 et les éléments additionnels suivants :

- des études de bioéquivalences,
- dans le cas de combinaisons de principes actifs non décrites au préalable dans le PNUME, l'avis favorable du Comité spécialisé d'évaluation (CEMIS) de la Digemid, au sujet de la sécurité et de l'efficacité du produit, selon les critères OMS ou EMA, est nécessaire.

La durée d'évaluation des demandes d'AMM pour les produits entrant dans cette catégorie est fixée par la loi. Elle doit durer en théorie entre 45 et 90 jours, mais en pratique elle dépasse régulièrement les 12 mois.

Catégorie 3 - les produits n'entrant pas dans les catégories 1 et 2. Pour l'enregistrement de ces produits, le dossier accompagnant la demande d'évaluation doit contenir l'ensemble des éléments demandés pour les produits de la catégorie 1 et l'élément supplémentaire suivant :

- des études de bioéquivalances.

La durée d'évaluation des demandes d'AMM pour les produits entrant dans cette catégorie est fixée par la loi. Elle doit se faire théorie sur 12 mois, mais en pratique elle est en moyenne de 24 mois.

La Digemid est en charge de l'évaluation de ces dossiers. Elle fait néanmoins appel au CEMIS (Comité Spécialisé du Ministère de la Santé) pour évaluer les aspects Efficacité et Sécurité du produit présenté, dans les cas de traitements innovants ou biologiques. Les avis de ce dernier dépendent également de l'origine du produit (importé, fabriqué localement, etc.) décideront de la suite du processus d'évaluation.

Les activités post-enregistrement à soumission obligatoire sont également fixées par la loi, et à la charge du détenteur de l'AMM. Sont définis en ce sens :

- le dépôt des variations concernant tous les aspects du dossier enregistré : partie Qualité, partie Sécurité. La documentation, fournie obligatoirement en espagnol, doit présenter les données suffisantes pour soutenir la demande de modification. La justification de l'approbation antérieure par une autorité de haute vigilance sanitaire est le plus souvent demandée,
- la soumission des Rapports Périodiques de Sécurité (*Informe Periodico de Seguridad IPS* équivalant au PSUR pour *Periodic Safety Updated Report*) et des Rapports Périodiques d'Évaluation de balance Bénéfice/Risque (PBRER). Dans le sens où les molécules enregistrées au Pérou sont disponibles dans d'autres pays, la Digemid demande à ce que ces rapports soient soumis selon le calendrier international défini par la date de première commercialisation mondiale du produit (IBD pour International BirthDate), et au format de l'EMA ou de l'ICH E2C,
- les activités de renouvellement des dossiers enregistrés à soumettre dans les six mois précédents la date d'expiration des enregistrements, qui est fixée à 5 ans de manière générale pour les médicaments.

II.5.2. L'importation de médicaments de l'étranger

L'importation de produits finis est possible au Pérou ; l'importateur devra procéder au préalable à l'enregistrement du produit en question auprès de la Digemid. Les AMM péruviennes ne peuvent être détenues que par des laboratoires péruviens. De plus, les AMM sont concédées par forme galénique, par présentation du produit (présentations commerciales) et pour une modalité d'importation spécifique, dans le cas des produits importés (vrac, conditionnement primaire, conditionnement secondaire, produit fini). Le changement de la modalité d'importation ne peut se faire qu'à travers l'octroi d'une nouvelle AMM. L'évaluation des dossiers pouvant atteindre jusqu'à deux ans pour de nouveaux produits et un an pour des molécules connues, il apparaît alors comme très important de définir dans la durée ses activités au Pérou, ou du moins d'avoir les outils permettant toute la flexibilité nécessaire pour s'adapter aux changements de situation.

L'importation des produits de santé (médicaments) ne concerne - de manière générale - que les produits autorisés, enregistrés auprès du Registro Sanitario. Les importations de produits non enregistrés - nouveau produit, forme différente, conditionnements différents - sont prévues par le Décret Suprême n°16-2011-SA, revu par le Décret Suprême n°16-2013-SA, et ne peut se faire que dans le cas :

- d'urgences médicales ou sanitaires,
- d'études cliniques,
- de formation spécifique,
- de traitement spécifique prescrit sur ordonnance.

Chaque demande doit être soumise à la Digemid pour approbation préalable.

III. Les difficultés et spécificités péruviennes à l'ouverture de la filiale sur place

III.1. Discussion sur les aspects légaux, sociétaires et structurels de la filiale

La création d'une entité au Pérou est similaire sur bien des points à ce que l'on peut trouver dans de nombreux pays.

L'aspect le plus spécifique, quoiqu'inhérent aux pays en développement, consiste en la lourdeur et en la lenteur des procédures administratives. Ces processus sont très chronophages, et obligent à une parfaite connaissance des exigences des autorités.

Le moyen le plus simple de mener à bien les démarches administratives d'ouverture de la filiale, et d'éviter de se voir refuser ou repousser de plusieurs mois sa demande, est de faire appel à un cabinet d'avocats et d'experts spécialisé dans l'aide à la création d'entreprises pharmaceutiques locales. En effet, des spécificités, comme l'obligation de faire inspecter ses locaux par l'administration générale puis par l'administration communale (susceptible de refuser l'ouverture du lieu s'il ne correspond pas à la politique menée localement) ou encore la variabilité des règles applicables, peuvent être déroutantes.

Une fois l'entité créée, le nouveau défi est d'obtenir le statut de *droguería*, et ainsi l'autorisation d'ouverture par la Digemid.

Les locaux choisis doivent bien sûr pouvoir répondre aux critères d'agencement, de sécurité d'accès, et de capacité de stockage relatifs à ce statut. La Digemid inspecte, en plus du lieu, tout le système organisationnel de l'entreprise, obligeant à mettre en place un système d'assurance qualité solide (en matière de responsabilités, de descriptions de fonctions, de système de procédures, de contrats, etc.), de gestion du personnel (qui doit être majoritairement de nationalité péruvienne), de circuits de distribution et de suivi des produits sur le marché (traçabilité, rappel de lots, réclamations). La filiale doit en ce sens être parfaitement opérationnelle avant l'ouverture. Pour satisfaire à l'ensemble de ces requis dans les délais les plus brefs, le recrutement d'un Pharmacien Responsable de la *droguería* « *Quimico-Farmacéutico* », compétent et expérimenté, est primordial. Dans ce processus, les procédures internes au laboratoire, ainsi que celles des filiales des autres pays de même langue, peuvent être d'une grande aide. Il est également intéressant de se rapprocher de l'Alafarpe, Association péruvienne des laboratoires pharmaceutiques (l'équivalent du LEEM en France), qui peut être d'un grand soutien dans ces démarches.

III.2. Discussion sur les aspects réglementaires

Tant au niveau réglementaire que légal, il est primordial de satisfaire aux requis en matière de forme et d'aspect des documents particulièrement importants pour l'administration. Cette attention particulière portée à la préparation des documents doit se retrouver dans la préparation des dossiers d'enregistrement, ainsi que dans les autres activités du cycle de vie des médicaments (variations, etc.).

En effet, malgré la mise en activité du portail de soumission électronique et de gestion des procédures en ligne VUCE, l'ensemble des documents présentés et téléchargés dans ce système, notamment toute la partie correspondant au module 3 du CTD, doit être mis en forme selon les requis spécifiques de la Digemid, et signé par la personne responsable du site de fabrication. Les adaptations de forme, pouvant aller de la reformulation d'un terme apparaissant dans le dossier au réagencement de tableaux, en passant par la clarification d'informations mentionnées dans un document et devant être utilisées dans un autre, sont un véritable défi pour des laboratoires désirant déployer partout dans le monde des dossiers déjà approuvés dans des pays de référence.

Ces requis (format général du dossier, format spécifique de chaque document, signature de chaque document), associés au fait que l'administration péruvienne travaille exclusivement en espagnol (comme la plupart des pays latino-américains) obligent à préparer des dossiers spécifiques au Pérou, au format papier, minimisant de fait les avancées du système VUCE.

La Digemid est consciente des lenteurs dont elle est victime, et des spécificités qu'elle impose. Elle en reste d'autant plus ouverte aux discussions. Cependant, sous peine de voir l'évaluation de ses dossiers au mieux ralentie (par des échanges de questions fréquents), au pire refusée, il est indispensable de se plier à cet exercice de mise en forme. La rigueur et les exigences croissantes de cette autorité de santé sont le reflet de son objectif affiché d'obtenir la certification de niveau IV au sein des pays de l'OPS, et ainsi de pouvoir être reconnue comme référence sur le continent américain.

Ces exigences croissantes se traduisent également par plusieurs aspects pour un laboratoire :

- le site de fabrication utilisé et mentionné dans le dossier a tout intérêt à être dans un des pays dits « de référence » et « à haute vigilance sanitaire », sous peine de devoir attendre une inspection de la Digemid pour pouvoir être reconnu et accepté,

- la certification de niveau IV, espérée pour 2019, oblige le Ministère de la Santé à mettre à niveau sa réglementation et ses instances, ce qui explique le caractère récent (moins de dix ans) d'un grand nombre de textes réglementaires.

Cela demande aux laboratoires un suivi rigoureux de l'évolution de la réglementation péruvienne pour adapter les trois aspects entourant la gestion des médicaments :

- le contenu du dossier en fond et forme,
- les process et Bonnes Pratiques à mettre en place au sein des entités sur place.

On notera à ce sujet-là très récente (début 2018) mise en application, sous l'impulsion de l'Alliance du Pacifique, des Bonnes Pratiques de stockage (exigeant des procédures adaptées, une formation rigoureuse du personnel et un suivi parfait en termes de traçabilité et de température des produits) pour les entreprises pharmaceutiques locales. Un autre texte important a été adopté en 2018, et entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2019. Ce dernier instaure l'obligation de réanalyse du premier lot importé d'un pays étranger suite à l'enregistrement ou au renouvellement de ce produit au Pérou,

- la reconnaissance de nouveaux pays de référence, comme l'Irlande qui a été ajoutée à la liste par le Décret Suprême n°034-2017-SA du 5 décembre 2017. La reconnaissance en tant qu'Autorité Règlementaire Nationale de niveau IV facilitera ce système de reconnaissance.

Toutes ces exigences entraînent des lenteurs administratives et ont naturellement un impact sur la flexibilité attendue du marché. Le Pérou semble néanmoins obligé de s'y soumettre pour consolider son fonctionnement, en attendant le développement d'une plus grande coordination de la zone latino-américaine. La solide économie et la stabilité du Pérou s'avèrent des atouts non-négligeables dans cette étape de transition.

Les activités engageant la responsabilité pharmaceutique doivent être encadrées, à la fois du fait de la réglementation locale, et à la fois des procédures internes du laboratoire (maison mère) implémentées localement par la filiale. Les Bonnes Pratiques (transcrites dans le droit national au Pérou et dans chaque pays européen), ainsi que les lignes directrices ICH Q7 et Q10 (suivies en Europe), définissent en ce sens la nécessité de réaliser des audits internes et des auto-inspections régulièrement ; elles sont la preuve de la nécessité de contrôler à la fois la mise en place et la maîtrise du système Qualité établi par les laboratoires.

Pour s'assurer de cette conformité et de cette *compliance* réglementaire, un plan d'audit de la filiale - interne et par la maison mère - doit être mis en place à son ouverture. La fréquence de ces audits doit être basée sur une analyse de risques. Une fois que la Digemid, dont les

exigences sont de plus en plus reconnues, aura inspecté la filiale (et notamment son organisation et ses procédures internes) au moment de l'ouverture, un premier audit par la maison mère pourra être envisagé un an après la date officielle d'ouverture (à t+1 an), et le suivant 3 ans après (à t+4 ans) selon les conclusions du premier audit.

III.3. Discussion sur les particularités d'accès au marché

Hormis les aspects légaux et réglementaires, l'accès au marché passe également, d'un point de vue pratique, par les flux logistiques permettant d'acheminer le produit du site de fabrication vers zone de stockage de la filiale.

Le rencontre, l'évaluation et l'audit des partenaires potentiels et de leurs plateformes de transit nécessaires à la gestion des flux, occupent une place importante dans la liste des actions à mener. Les flux principaux, intercontinentaux, suivent en général des circuits connus et très fréquentés.

La spécificité vient ici de la plateforme de stockage péruvienne. En effet, cette dernière devra être déclarée, inspectée par la Digemid, et devra répondre aux exigences réglementaires de la filiale. Si cette dernière n'a pas la capacité de prendre en charge cette activité, l'entreprise choisie pour ce partenariat à moyen ou long terme (le court terme devant être évité) devra être stratégiquement évaluée. Seront alors à prendre en compte sa capacité de stockage, sa gestion financière, sa *compliance* réglementaire, ses liens avec les grossistes-distributeurs, et le cas échéant le groupe auquel elle appartient. Tout cela sera fait dans le but d'éviter la survenue d'imprévus et de ruptures d'approvisionnement.

Le marché péruvien est pour sa part un marché intéressant. Du fait de sa stabilité, de sa croissance, de son potentiel de développement et du rôle moteur que joue le Pérou dans l'économie de la zone, c'est un marché qu'il faut couvrir.

Y faire sa place pour une filiale nouvellement ouverte s'avère cependant difficile, et cela d'autant plus que l'écrasante majorité des officines - au sens large - est détenue par un seul grossiste. Ce partenaire incontournable a un poids très important dans les négociations. Cette situation de quasi-monopole, raréfiant les partenaires commerciaux potentiels, est inédite. Elle s'ajoute à la difficulté d'entrer sur un nouveau marché en respectant les obligations de *compliance*.

Conclusion

Le thème sensible de la santé fait de l'industrie pharmaceutique un domaine à part et un marché à l'encadrement spécifique. Cet encadrement, qu'il soit légal, réglementaire ou normatif, qu'il définisse la prise en charge de la santé à l'échelle de l'individu ou à l'échelle des populations est placé sous la responsabilité de pouvoirs publics nationaux et d'instances internationales. Ces dernières ont aujourd'hui établi un système de lignes directrices et de règles, visant à renforcer l'efficacité des agences de santé dans l'évaluation et le suivi des dossiers, et à protéger les patients.

Évoluant dans ce cadre rigide, l'industrie pharmaceutique répond aux besoins sanitaires des individus et populations. Guidée également par les politiques de santé et par les innovations thérapeutiques, l'industrie pharmaceutique en est d'autant plus dynamique et en plein essor.

Dans le contexte de mondialisation des XX^{ème} et XXI^{ème} siècles et sous l'égide de l'économie de marché, les laboratoires qui proposent des molécules innovantes ou intéressantes sur les plans économique et thérapeutique, associés à la volonté de l'OMS et des États d'améliorer la santé des populations, sont très fortement incités à s'ouvrir à l'international.

Dans le cas d'un laboratoire européen, plusieurs options sont envisageables pour répondre à cet appel et intégrer un marché étranger. Elles suivent cependant toutes le même schéma, comportant l'évaluation de l'intérêt économique et thérapeutique du laboratoire pour les pays, l'analyse de la réglementation locale, la consultation d'experts, la prise de contact avec des partenaires locaux, et enfin la définition de stratégies d'implantation suivant les modalités choisies.

Hormis l'évaluation des problématiques économiques qu'impose l'arrivée sur un nouveau marché, l'analyse de la réglementation pharmaceutique locale est une priorité.

En effet, si l'aspect économique permet de choisir le marché qui aura le plus de chances de rendre viable le projet à long terme, l'aspect réglementaire assure toute la concrétisation en prenant en compte l'ensemble des exigences locales en termes de responsabilités pharmaceutiques.

Beaucoup de réglementations nationales imposent que les AMM soient détenues par une entité locale. Le choix du statut de cette entité est la première étape dans la stratégie déployée.

Faire le choix d'un partenariat local - même s'il présente certains avantages, comme la rapidité d'accès au marché et la limitation des risques pris à la pénétration sur un nouveau marché - n'est pas un choix s'inscrivant dans le long terme sur un marché en développement.

D'un autre côté, la création d'une filiale présente tout de même une multiplicité d'avantages dans la durée en termes d'image du laboratoire, de gestion de son patrimoine que sont les AMM, et de synergie entre les pays de la zone ayant déjà des filiales. Hormis les problématiques inhérentes à la mise en place d'une nouvelle structure, les défis d'un nouveau marché dans un nouveau pays sont nombreux, et comme nous avons pu le voir avec le Pérou, nécessitent une parfaite connaissance des enjeux culturels, environnementaux, économiques, légaux et bien sûr réglementaires, rendant le pari plus risqué.

Dans cette optique, le processus de création d'une filiale parfaitement fonctionnelle et intégrée à son marché doit faire appel à une expertise locale (ce qui revêt un caractère obligatoire), que ce soit par des cabinets d'avocats, des associations du domaine pharmaceutique ou un Pharmacien responsable très expérimenté au moment du recrutement du personnel de la filiale.

En outre, suite à l'ouverture de la filiale, la conduite d'audits intra-groupe et d'auto-inspections par la filiale permet de s'assurer de la mise en place d'un système qualité robuste, ce qui est un gage de pérennité.

En définitive, on peut dire que cette *compliance* réglementaire est aujourd'hui un enjeu majeur des laboratoires dont les activités sont évaluées par les agences exigeantes actuellement (FDA, EMA, etc.), ou par des agences dont l'expertise est en passe d'être reconnue (Digemid).

Références bibliographiques

- [1] EFPIA, «EFPIA Publications - Data center» Données actualisées. [En ligne]. <https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-economy/world-pharmaceutical-market/>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [2] OCDE, «Health at a Glance 2017: OECD Indicators», OECD Publishing, 2017, Paris [En ligne]. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en. [Accès le 15 Novembre 2018].
- [3] OCDE, «Focus on : Spending on Health» Latest Trend 2018. [En ligne]. <http://www.oecd.org/health/health-systems/Health-Spending-Latest-Trends-Brief.pdf>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [4] LEEM, «Bilan économique - Edition 2018», Les Entreprises du Médicaments, juin 2018, 100 pages
- [5] Statista, «Ranking of the ten most sold drugs in France in 2015, by active ingredient (in millions of boxes)» Données IMS 2015. [En ligne]. <https://www.statista.com/statistics/759661/medicines-volume-of-the-most-sold-substances-france/>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [6] Drugs.com, «U.S. Pharmaceutical sales - Top 100 Drugs for Q4 2013 by Units Sold» [En ligne]. <https://www.drugs.com/stats/top100/2013/q4/units>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [7] VFA-Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V, «Statistics 2015 - The Pharmaceutical Industry in Germany» Berlin, Novembre 2015, 28 pages
- [8] PharmaCompass, «Product Sales Data From Annual Reports of Major Pharmaceutical Companies - 2017» [En ligne]. <https://www.pharmacompass.com/data-compilation/product-sales-data-from-annual-reports-of-major-pharmaceutical-companies-2017>. [Accès le 15 octobre 2018].
- [9] T. S. Portal, «Top 15 pharmaceutical products by sales worldwide in 2017 (in million U.S. dollars)» [En ligne]. <https://www.statista.com/statistics/258022/top-10-pharmaceutical-products-by-global-sales-2011/>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [10] EMA, «International Affairs - International Cooperation» [En ligne]. https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/international-cooperation-european-medicines-agency_en.pdf. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [11] Académie Nationale de Pharmacie, «Indisponibilité des médicaments» Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie, juin 2018, 101 pages.
- [12] FDA, «FDA at a glance - Regulated Products and Facilities» avril 2017. [En ligne]. <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Transparency/Basics/UCM617928.pdf> [Accès le 15 Octobre 2018].

- [13] EMA, «Report on the International Active Pharmaceutical Ingredient - Inspection Programme 2011-2016» Rapport. mars 2018 [En ligne] https://www.ema.europa.eu/documents/report/report-international-active-pharmaceutical-ingredient-api-inspection-programme-2011-2016_en.pdf [Accès le 15 Octobre 2018].
- [14] International Trade Center «TRADE MAP - Trade Statistics for International Business Development» [En ligne]. <https://www.trademap.org/Index.aspx>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [15] Central Intelligence Agency «The World Factbook» Données actualisées [En ligne].: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2049.html>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [16] LEEM «Bilan économique - Edition 2017», Les Entreprises du Médicament, 2017, 97 pages.
- [17] C. Graziella, J. Vallin, F. Meslé et G. Wunsch. «Histoire des idées et politiques de population», Démographie : analyse et synthèse - Volume VII Institut National d'Etudes Démographiques - Chapitre 106, Origines des politiques de santé, 2006.
- [18] OMS «À propos de l'OMS» Organisation Mondiale de la Santé [En ligne]. <http://www.who.int/about/history/fr/>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [19] OMS «Le rôle de l'OMS dans la santé publique» Organisation Mondiale de la Santé [En ligne]. <http://www.who.int/about/role/fr/>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [20] P. H. Mitchell «Chapter 1 - Defining Patient Safety and Quality Care,» *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*, n° 1. avril 2008.
- [21] L. Emanuel, D. Berwick, J. Conway, J. Combes et M. Hatlie «What Exactly Is Patient Safety?» *Advances in Patient Safety: New Directions and Alternative Approaches*, aout 2008.
- [22] N. Sueur «Les spécialités pharmaceutiques au XIXème siècle : statuts et fondement de l'innovation» *Le Mouvement Social*, n° 1248, p. 17 à 46, mars 2014.
- [23] M. Puiboube, E. Jolly et C. Neuvialle, "*Histoire de la Qualité*". Présentation. IUT de Poitiers, 2016.
- [24] E. Gasiorowski-Denis «L'ISO offre à l'industrie pharmaceutique un nouvel outil de management pour améliorer la sécurité des patients» article en ligne - *Organisation internationale de normalisation*, mars 2006. [En Ligne]. <https://www.iso.org/fr/news/2006/03/Ref998.html> [Accès le 15 Octobre 2018]
- [25] ICH «Overview of ICH» Official ICH website, [En Ligne], <https://www.ich.org/home.html> Juin 2018. [Accès le 15 Octobre 2018]
- [26] ICH «Further Opening to Non-ICH Regions» [En ligne]. Official ICH website <http://www.ich.org/ichnews/newsroom/read/article/further-opening-to-non-ich-regions.html>. [Accès le 15 Octobre 2018].

- [27] V. Weisfeld et T. Lustig «International Regulatory Harmonization Amid Globalization of Drug Development: Workshop Summary.» Washington (DC), Octobre 2013, 128 pages.
- [28] ICH «ICH Lignes directrices» Official ICH website [En ligne]. <https://www.ich.org/products/guidelines.html>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [29] B. K. Immel «A Brief History of the GMPs for Pharmaceuticals» *Pharmaceutical Technology*, Juillet 2001. p. 44-52.
- [30] N. P. Chotai et K. T. Patel «Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review» *Pharmazie*, n° 163, pp. 251-255, 2008.
- [31] OMS «Essential medicines and health products - Productions - GMP» [En ligne]. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [32] PIC/S «List of PIC/S participating authorities - Map and PS/INF 21/2002 (Rev. 23)» 01 2018. [En ligne]. <https://www.picscheme.org/en/members>. [Accès le 01 Novembre 2018].
- [33] Commission Européenne «EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines» [En ligne]. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_fr. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [34] ANSM «Guide des Bonnes pratiques de Fabrication» Paris, Décembre 2016. 313 pages.
- [35] ICH «ICH Harmonised Tripartite Guideline - Q10 : Pharmaceutical Quality System» Juin 2008. 21 pages
- [36] ANSM «Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs» Paris, Septembre 2014. 52 pages.
- [37] EMA - CHMP «Guideline on the processing of renewals in the centralised procedure» Londres, Juillet 2016. 20 pages
- [38] Commission Européenne «EudraLex - Volume 1 - Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use» [En ligne]. https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1_en. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [39] EMA «Human medicines: Regulatory Informations» [En ligne]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-medicines-regulatory-information>. [Accès le 15 Octobre 2018].
- [40] ANSM «Avis aux demandeurs relatif aux déclarations d'exportation de médicaments a usage humain» Paris, Mars 2017. 52 pages
- [41] Chambre du Commerce et de l'Industrie «Avis aux demandeurs relatif aux certificats d'exportation de médicaments a usage humain» Paris, 2015. 21 pages.

- [42] Institut de Recherche et Documentation en Economie «La politique du médicament en France - Aspects historiques et réglementaires» Octobre 2018. 171 pages
- [43] T. Holt, M. Lahrich, J. Mina et J. Santos da Silva «Africa: A Continent of Opportunity for Pharma and Patients» Mc Kinsey & Company, Avril 2015. [En Ligne] <https://www.mckinsey.com/industries/pharmaceuticals-and-medical-products/our-insights/africa-a-continent-of-opportunity-for-pharma-and-patients> [Accès le 15 Octobre 2018].
- [44] P. Savart «Le marché pharmaceutique en Afrique subsaharienne» LEEM, Paris, Novembre 2014 . 11 pages
- [45] L. Varyani «Why Pharmaceutical Companies Struggle in the Middle East - how to navigate through the minefield» janvier 2016. [En Ligne] <https://www.linkedin.com/pulse/why-pharmaceutical-companies-struggle-middle-east-how-lavni-varyani> [Accès le 15 Octobre 2018].
- [46] Institut des Relations Internationales et Stratégiques - Direction Generale des Relations internationales et de la Stratégie du Ministère de la Défense «Géopolitique de la Nouvelle Amérique Latine - Pensées Stratégiques et Enjeux Politiques» Paris, Avril 2016. 69 pages.
- [47] A. Korybko «South American Geopolitics» Geopolitika.ru, Juin 2017. [En Ligne] <https://www.geopolitika.ru/en/article/south-american-geopolitics> [Accès le 15 Octobre 2018].
- [48] Le Figaro.fr - économie «L'Alliance du Pacifique et le Mercosur veulent se rapprocher» Paris, Juillet 2018 [En Ligne] <http://www.lefigaro.fr/flash-eco/2018/07/25/97002-20180725FILWWW00010-l-alliance-du-pacifique-et-le-mercotur-veulent-se-rapprocher.php> [Accès le 15 Octobre 2018].
- [49] Esteban Vargas-Mazas «L'Alliance du Pacifique et le discours néolibéral du développement» *Cahiers des Amériques latines*, n° 185, pp. 71-90, Novembre 2017.
- [50] O. Ronsain «L'Alliance du Pacifique : Etats des lieux, enjeux et perspectives» Novembre 2013. 20 pages.
- [51] Lisandra Paraguassu - Reuters Brasilia, «Six South American nations suspend membership of anti-U.S. bloc» Avril 2018. [En ligne]. <https://www.reuters.com/article/us-unasur-membership/six-south-american-nations-suspend-membership-of-anti-u-s-bloc-idUSKBN1HR2P6>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [52] T. Spasenovski «MENA and Latin America: Attractive markets for new opportunities in innovation and generics» Novembre 2017. [En ligne]. <https://clarivate.com/blog/mena-latin-america-attractive-markets-new-opportunities-innovation-generics/>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [53] Ministère de l'économie et des finances, «Pérou - Conjoncture économique» Direction générale du trésor français [En ligne].

<https://www.tresor.economie.gouv.fr/Ressources/Pays/perou>. [Accès le 15 Octobre 2018].

- [54] La Banque Mondiale «Données ouvertes» [En ligne]. <https://donnees.banquemondiale.org/>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [55] Franders Investment & Trade «Market Study - healthcare market : Pharmaceuticals» Lima, août 2017 [En ligne] https://www.flandersinvestmentandtrade.com/export/sites/trade/files/market_studies/Healthcare%20market%20peru.pdf [Accès le 1 Novembre 2018].
- [56] Gouvernement du Pérou - Ministerio de la Produccion «Estudio de investigacion del sector farmaceutico» Lima, Decembre 2015. [En ligne] <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4027.pdf> [Accès le 1 Novembre 2018].
- [57] Pharmexil «Pharmaceutical data and market report - Peru» Analyse de marché 2015. [En ligne] <http://iphex-india.com/bsm/uploads/PERU.pdf> [Accès le 1 Novembre 2018].
- [58] Instituto Nacional de Estadistica e Informatica «Indicadores Economicos y Sociales» *Boletin estadistico*, n° 13, Mars 2018. 12 pages
- [59] Instituto Nacional de Estadistica e Informatica «Peru : Principales Indicadores Departamentales 2009-2016» Mars 2017. 604 pages
- [60] Gouvernement du Perou - Ministerio de Salud «Seguro Integral de Salud» [En ligne]. <http://www.sis.gob.pe/nuevoPortal/iseguros.asp>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [61] O. Cetrangolo, F. Bertranou, L. Casanova et P. Casali « EL SISTEMA DE SALUD DEL PERÚ: situación actual y estrategias para orientar la extensión de la cobertura contributiva». Lima - Organizacion Internacional de Trabajo, 2013.
- [62] EsSalud, «Plan Operativo institucional - 2017», Gerencia Central de Planeamiento y Presupuesto, Juin 2017. [En ligne]. <http://www.essalud.gob.pe/plan-operativo-institucional-poi/> [Accès le 1 Novembre 2018].
- [63] Gouvernement du Perou - Ministerio de Salud, «Seguro Social del Peru - EsSalud» [En ligne]. <https://www.gob.pe/194-seguro-social-del-peru-essalud>. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [64] Decreto Legislativo n°1173, *Decreto Legislativo de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud de las Fuerzas Armadas*.
- [65] Gouvernement du Perou - Ministerio de Salud, «Seguros de Salud» [En ligne]. <https://www.gob.pe/281-seguros-de-salud>. [Accès le 2018 Novembre 2018].
- [66] U. Rindebro, «Reporte de Seguros en Perú» BnAmericas, mai 2018. [En ligne]. <https://www.apeseg.org.pe/wp-content/uploads/2018/05/Reporte-de-Seguros-en-Per%C3%BA.-BN-americas.pdf> [Accès le 2018 Novembre 2018].
- [67] Asociacion Peruana de Empresas de Seguros, «Salud Independiente - Video "Asegura tu salud"» [En ligne]. <https://www.apeseg.org.pe/orientacion/que-seguros-debo-tener/salud-independiente/>. [Accès le 1 Novembre 2018].

- [68] Organisation Panaméricaine de la Santé, Organisation Mondiale de la Santé, «Indicadores de salud - Aspectos conceptuales y operativos» Washington, 2018.
- [69] Organisation Mondiale de la Santé, «Statistiques Sanitaires Mondiales 2014» 2014.
- [70] Organización Panamericana de la salud, «Indicadores Basicos - situacion de Salud en las Americas» 2017.
- [71] J. A. Cevallos Scudin , «La infraestructura hospitalaria pública en el Perú» Congrès Péruvien, Lima, Décembre 2016.
- [72] Dirección General de Personal de la Salud, «Registro nacional del personal de la salud» Lima, 2016.
- [73] InRetail Peru Corp, «Acquisition of QUICORP S.A.» janvier 2018. Présentation de la société [En ligne] https://www.inretail.pe/Public/InRetail_Acquisition%20of%20Quicorp.pdf [Accès le 1 Novembre 2018].
- [74] Communauté Andine des Nations et Organismo Andino de Salud, «Plan estratégico de integración en salud 2018 – 2022» Lima, 2018. [En ligne] <https://www.orasconhu.org/sites/default/files/Plan%20Estrat%C3%A9gico%20de%20Integraci%C3%B3n%20en%20Salud%202018%202022.pdf> [Accès le 1 Novembre 2018].
- [75] Gouvernement du Pérou - Ministerio de Salud, «Desarrollo de las redes de salud» Lima. [En ligne] http://bvs.minsa.gob.pe/local/PGC/821_MS-PGC348-2.pdf [Accès le 1 Novembre 2018].
- [76] Organisation Panaméricaine de la Santé, Organisation Mondiale de la Santé, «Quinquennial Report 2013 - 2017 of the Director of the Pan American Sanitary Bureau» 2018. [En ligne] <https://www.paho.org/annual-report-2017/> [Accès le 1 Novembre 2018].
- [77] Pan American Health Organization et World Health Organization, «29th Pan American Sanitary Conference» Washington, Septembre 2017. [En ligne] https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13497:29th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=2105&lang=en [Accès le 1 Novembre 2018].
- [78] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, «Acta de inspección para droguerías, almacenes especializados y almacenes aduaneros que almacenan productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios» Octobre 2017. [En ligne] http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Establecimientos/Manual/Manuales-Guias/DICER-FOR-018_BPA.pdf. [Accès le 1 Novembre 2018].
- [79] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, «Resolución Directoral n° 017-2018-DIGEMID-DG-MINSA» Lima, Février 2018.
- [80] Pan American Health Organization et World health Organization, «System for Evaluation of the National Regulatory Authorities for Medicines» [En ligne].

https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1615:2009-sistema-evaluacion-autoridades-reguladoras-nacionales-medicamentos&Itemid=1179&lang=en. [Accès le 1 Novembre 2018].

- [81] I. P. Corp, «Acquisition of Quicorp S.A.,» Présentation. Quicorp. Janvier 2018. [En Ligne] https://www.inretail.pe/Public/InRetail_Acquisition%20of%20Quicorp.pdf [Accès le 1 Novembre 2018]

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Enjeux et aspects réglementaires de l'ouverture d'une filiale par un laboratoire pharmaceutique européen : exemple du Pérou

Les laboratoires pharmaceutiques sont portés par les besoins en soins des personnes, par les politiques de santé et par l'innovation thérapeutique, qui stimulent le marché et lui confèrent son dynamisme. Ils sont d'autre part soutenus par l'économie de marché et le développement des échanges entre pays, qui guident les placements dans une optique de rentabilité permettant d'assurer leur fonctionnement et leur capacité d'investissement dans la recherche. Dans ce contexte, l'ouverture à l'international apparaît comme incontournable pour un laboratoire présentant une innovation, tant sur le plan économique que sur le plan thérapeutique. Cependant, le thème sensible de la santé fait de l'industrie pharmaceutique un domaine à part, et un marché à l'encadrement spécifique. En ce sens les textes, réglementations et normes applicables forment un maillage complexe encadrant l'ensemble des aspects et des activités entourant les produits de santé. L'analyse de ces textes réglementaires, qui sont au cœur des activités engageant la responsabilité pharmaceutique, s'avère primordiale à l'entrée dans un nouveau marché. A cause d'une d'harmonisation insuffisante, elle doit être abordée pays par pays. Dépendre le contexte réglementaire au travers d'un exemple permet d'en aborder les défis et d'y apporter des solutions. Le cas d'un laboratoire européen ouvrant une filiale au Pérou, pays au fort développement et pleinement inscrit dans le dynamisme de la zone latino-américaine, s'avère intéressant pour illustrer le propos.

Mots-clés : réglementation, normes, industrie pharmaceutique, filiale, Pérou, système de santé

Challenges and regulatory aspects of the opening of a subsidiary in a foreign country by an european pharmaceutical laboratory: example with Peru

Pharmaceutical firms are driven by individual and global healthcare needs, as well as by public health policies and therapeutic innovations which stimulate the market and ensure its flow. On the other hand, pharmaceutical firms are also sustained by market economy and the development of exchanges between countries, which steers their alignment in favor of profitability to conduct their ventures and cement their investments in the field of research and development. In such a context, tapping into foreign markets is a must for laboratories innovating both in the economical and therapeutic fields. However, the many intrinsic difficulties of dealing with the topic of human health set the pharmaceutical industry apart from other sectors of the economy, which in turn brings the need for specific market management. Relevant texts, regulations and standards set forth a complex framework for all ventures concerning healthcare. The analysis of these regulatory texts lies at the very core of activities involving pharmaceutical liability, and due to insufficient international harmonization, a case by case study depending on the country must be conducted prior to entering into the market of a prospect country. Presenting these texts through the prism of a case study makes it possible to assess potential challenges and bring realistic solutions to the table. In this sense, the case of a European laboratory opening a subsidiary in Peru, a country whose solid development mirrors the current momentum of the Latin American economic region, would provide an opportunity worthy of great consideration.

Keywords : regulation, standards, pharmaceutical industry, subsidiary, Peru, public healthcare

