

« Médicament : La France veut-elle rester
une terre de production industrielle ? »

Colloque Leem - Usine Nouvelle
4 octobre 2012

La production pharmaceutique en France



La Production Pharmaceutique en France
Document final

Roland Berger
Strategy Consultants

Pour le Leem



1. Contexte et objectifs

Dans un contexte de maintien de la compétitivité industrielle en France, notamment portée par les Etats Généraux de l'Industrie, la santé au sens large, incluant l'industrie pharmaceutique, a été identifiée comme l'une des 6 filières d'avenir pour l'industrie française.

L'étude menée en 2012 s'inscrit ainsi dans une démarche d'état des lieux de la production pharmaceutique en France avec 3 principaux objectifs :

- approfondir la cartographie existante de la production
- dresser l'état des lieux en 2012 de la dynamique de production
- explorer les leviers de relance en se focalisant sur la production des médicaments de santé humaine

En effet, les sites français de production pharmaceutique offrent des atouts évidents qui doivent cependant être amplifiés / adaptés dans une démarche volontariste, afin d'assurer le maintien de ses impacts positifs sur l'emploi, la valeur ajoutée et les échanges commerciaux.

La production pharmaceutique en France présente plusieurs atouts fondés sur une compétence historique :

- une contribution en termes d'emplois directs et indirects sur près de 80.000 salariés
- un tissu de ~225 sites couvrant l'ensemble des technologies (hors bioproduction)
- une capacité à gérer de la complexité industrielle (1 spécialité pharma = 38 références en moyenne)
- une contribution positive à la balance commerciale
- un transfert de compétences réussi vers les sous-traitants

... bien que des points de vigilance méritent d'engager une démarche volontariste

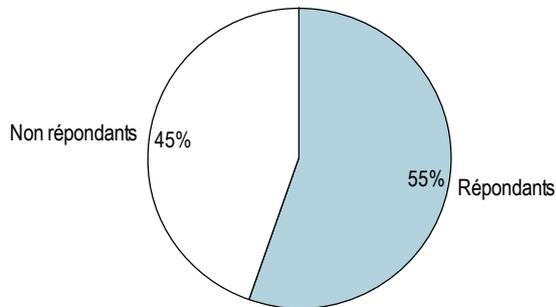
- un positionnement sur des spécialités sous forme sèche, en phase de maturité, à perspective d'innovation et de croissance limitées, faisant peser un enjeu de maintien de la production actuelle et de renouvellement du portefeuille sur le territoire
- un contexte structurel de sur-capacité de production mettant particulièrement sous pression la rentabilité chez les sous-traitants
- des conditions de réussite internes et externes restant à réunir pour orienter l'activité vers les productions d'avenir (des génériques à la bioproduction, solutions de santé innovantes)
- une capacité en 2012 encore limitée sur les productions d'avenir

36 acteurs et 72 sites ont participé à l'étude. Pour ce premier exercice, le profil des répondants permet d'avoir une estimation fiable de la production pharmaceutique nationale: 55% des effectifs couverts (~21 000 sur ~40 800), des acteurs avec en moyenne 2 sites en France, un schéma industriel international, et un volume de production de près de 4 milliards de boîtes, pour une production totale estimée à 7.5 à 8 milliards sur l'ensemble des sites du territoire national.

Profil et représentativité des répondants

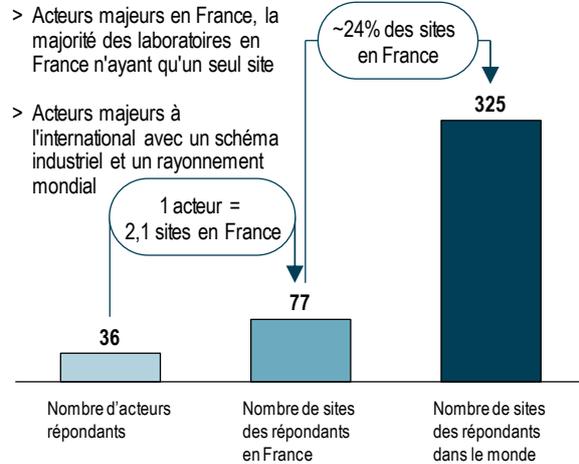
Une part significative des effectifs des sites à 2012
[effectifs des sites en 000 employés]

Total : ~40 830 effectifs¹⁾



¹⁾ Effectifs estimés des sites : fabrication, conditionnement, qualité, supply chain, administratif...

Des répondants avec un rayonnement international
[schéma industriel des répondants en nombre de sites]



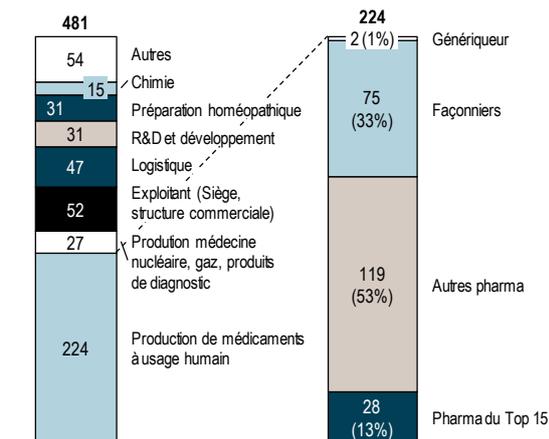
2. Cartographie de l'activité industrielle pharmaceutique en France

2.1 Cartographie des sites de production

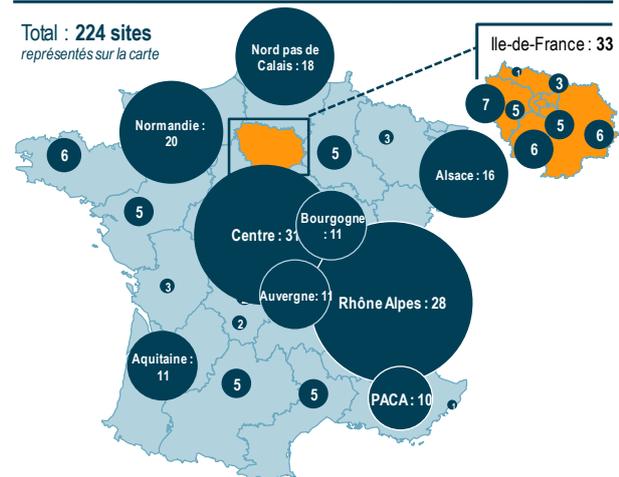
La France est dotée d'un tissu industriel de sites de production pharmaceutique important, 224 sites dont 150 sites de laboratoires et ~65 sites de sous-traitants (fabrication et conditionnement).

Cartographie des sites industriels pharmaceutiques en France

Typologies des fabricants pharmaceutiques déclarés à l'ANSM [nombre de sites]



Répartition géographique des sites de production pharmaceutique [2012]



L'environnement industriel est néanmoins hétérogène avec une contribution majeure de quelques acteurs et / ou de sites :

- Les 3 principaux sous-traitants représentent à eux seuls 20 sites de production – 31 sous-traitants sur 44 acteurs recensés n'ont par contre qu'un seul site de production en France;

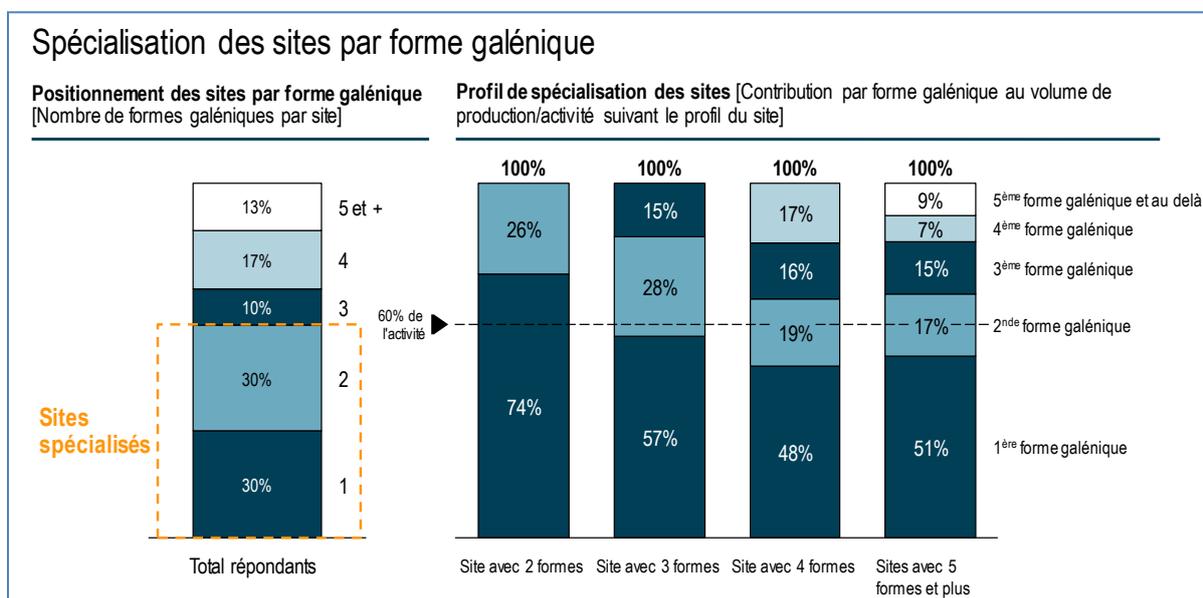
- Les laboratoires d'origine française (Sanofi, LFB, Boiron, Ipsen et Pierre Fabre notamment), en particulier Sanofi (total de 19 sites incluant les sites chimiques), ont une forte contribution à l'activité industrielle.

L'environnement industriel est caractérisé par une forte hétérogénéité de taille des sites avec de nombreux sites de moins de 200 personnes et quelques sites majeurs employant plus de 700 personnes.

Le schéma industriel Européen des "Big Pharmas" (top 10 des acteurs pharmaceutiques mondiaux) intègre davantage de sites de production en France que dans les pays Européens frontaliers comme l'Allemagne, la Suisse, l'Espagne, le UK ou l'Italie. En effet, la politique conventionnelle et les négociations CEPS / entreprises du médicament intégrant historiquement la R&D, la politique industrielle et les fixations des tarifs de remboursement ont permis le développement de l'industrie pharmaceutique en France en rétribuant l'implantation de capacités de production par un accès au marché plus attractif, contribuant à faire de l'industrie du médicament un pilier de l'activité industrielle en France et de la balance commerciale.

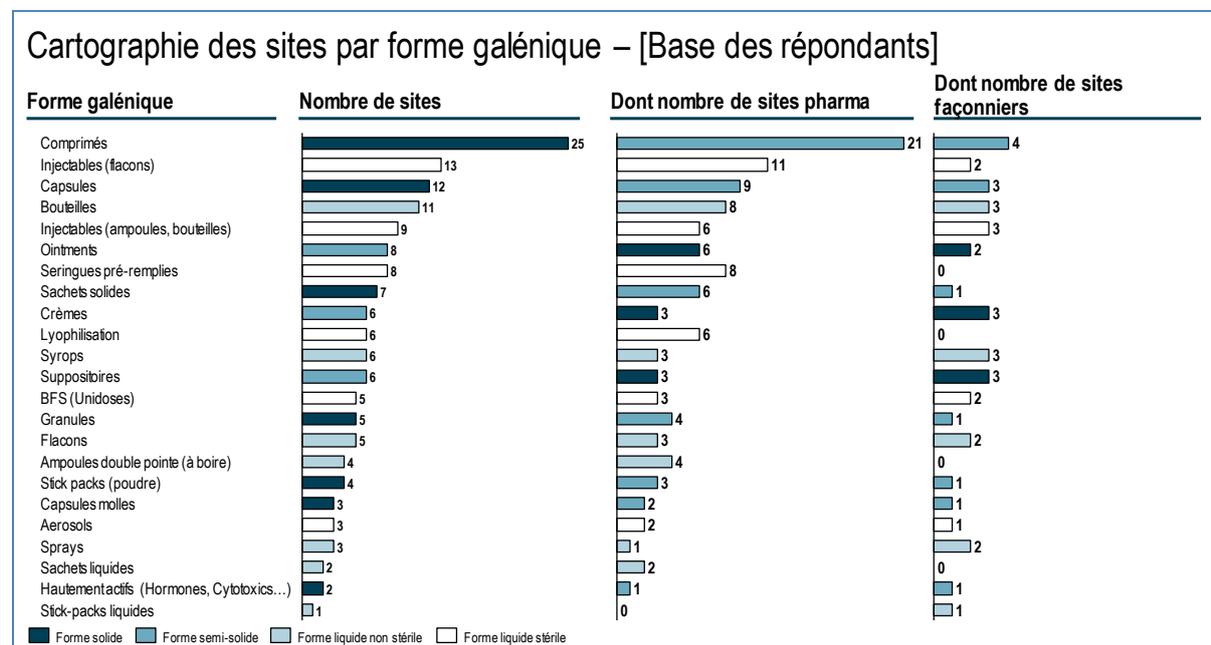
2.2. Cartographie des volumes de production pharmaceutique

Les capacités industrielles sont spécialisées par technologie (forme galénique¹ et environnement de production). ~70% des sites sont positionnés sur moins de 3 formes galéniques.



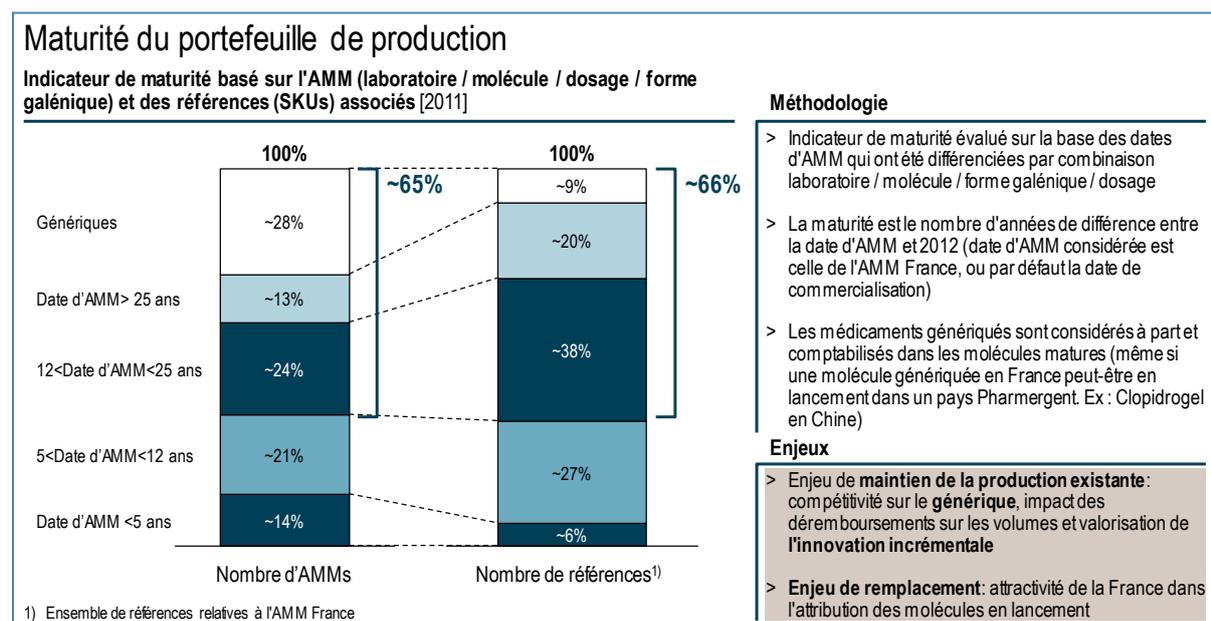
¹ Forme galénique : forme pharmaceutique du médicament (comprimé, gélule, sachet, sirop, spray, solution injectable...)

La France possède des capacités de production sur l'ensemble des formes galéniques mais avec une prédominance des capacités de formes sèches dans un environnement de production non stérile.



Près des deux tiers des molécules et références des sites sont appréciés comme matures avec un âge moyen évalué à ~18 ans à partir de la date d'AMM France. Cette maturité du portefeuille produit des sites soulèvent un double enjeu :

- De maintien de l'existant dépendant de la politique générique et de la valorisation de l'innovation incrémentale²;
- De remplacement (nouveaux volumes sur des molécules en lancement) dépendant de la priorisation des sites Français dans l'allocation de nouveaux volumes, c'est-à-dire de l'attractivité industrielle de la France.



² Innovation incrémentale : innovation permettant d'améliorer de façon sensible un produit existant, sans bouleverser ses conditions d'usage ou l'état de la technique

Le positionnement par aire thérapeutique de la France est fortement contrasté. La production en France concerne principalement des classes thérapeutiques matures à croissance modérée: l'autosuffisance sur les molécules les plus innovantes n'est pas assurée (ex: antinéoplasiques dans le traitement du cancer, les anti-TNF prescrits notamment dans les maladies musculo-squelettiques telles que la polyarthrite rhumatoïde et les traitement des maladies dégénératives). Par exemple, les molécules les plus coûteuses et innovantes à l'hôpital ne sont pas produites en France, hormis les dérivés du sang du LFB. De même, les molécules à plus forte prescription et enjeux de dépense en ville sont peu produites en France hormis celle de Sanofi.

Production des médicaments les plus vendus à l'hôpital – 55% de la dépense [Top 40 des produits vendus 2010 en valeur]

| Produit | Laboratoire | Pays de production | Produit | Laboratoire | Pays de production |
|--------------|-------------|------------------------|--------------------|-------------|----------------------|
| 1 Avastin | | Allemagne | 21 Vfend | | France, Allemagne |
| 2 Herceptin | | Suisse | 22 Soliris | | Royaume-Uni |
| 3 Remicade | | Pays-Bas | 23 Faclane | | France |
| 4 Mabthera | | Royaume-Uni | 24 Fiolan | | Italie |
| 5 Taxolère | | Royaume-Uni | 25 Isentress | | Pays-Bas |
| 6 Revlimid | | Royaume-Uni | 26 Cerezyme | | Royaume-Uni |
| 7 Tegeline | | France | 27 Atripia | | Irlande |
| 8 Alimta | | France | 28 Reyabaz | | Italie |
| 9 Advate | | Belgique | 29 ReFacto | | Espagne |
| 10 Erbitux | | Allemagne | 30 Helixate Nexgen | | Italie |
| 11 Tracleer | | Allemagne | 31 Feiba | | Autriche |
| 12 Tysabri | | Danemark | 32 Alfalastin | | France |
| 13 Velcade | | Belgique | 33 Myozyme | | Royaume-Uni, Irlande |
| 14 Aranesp | | Pays-Bas | 34 Replagal | | Suède |
| 15 Truvada | | Irlande | 35 Vialebex | | France |
| 16 Cancidas | | France, Pays-Bas | 36 Synagis | | Italie |
| 17 Novoseven | | Danemark | 37 Caelyx | | Belgique |
| 18 Vidaza | | Royaume-Uni, Allemagne | 38 Prezista | | Italie |
| 19 Kogenate | | Italie | 39 Wilfacin | | France |
| 20 Temodal | | Belgique | 40 Benefix | | Espagne |

Site de fabrication en France

Production des médicaments les plus vendus en officine – 27% de la dépense [Top 40 des produits vendus 2010 en valeur]

| Produit | Labo | Pays de production | Produit | Labo | Pays de production |
|--------------|------|---------------------|--------------------|------|-----------------------------|
| 1 Tavor | | Irlande | 21 Coaprovel | | France |
| 2 Inexium | | France | 22 Aprovel | | France |
| 3 Seretide | | Royaume-Uni, France | 23 Pariet | | Belgique |
| 4 Crestor | | Royaume-Uni | 24 Avonex | | Danemark |
| 5 Enbrel | | Royaume-Uni | 25 Pyostacine | | France |
| 6 Humira | | Allemagne | 26 Prevenar | | Royaume-Uni |
| 7 Lucentis | | France | 27 Coversyl | | France, Irlande |
| 8 Clivex | | Allemagne | 28 Zyprexa | | France, Allemagne |
| 9 Symbicort | | France | 29 Spiriva | | Allemagne |
| 10 Doliprane | | France | 30 Dafalgan | | France |
| 11 Plavix | | France, Royaume-Uni | 31 Arimidex | | Royaume-Uni |
| 12 Aranesp | | Pays-Bas | 32 Cotareg | | France |
| 13 Neulasta | | Pays-Bas | 33 Ezetrol | | Belgique |
| 14 Lantus | | Allemagne | 34 Ixprim | | Allemagne, Belgique, Italie |
| 15 Lovenox | | France | 35 Aricept | | France |
| 16 Inegy | | Royaume-Uni | 36 Neorecomon | | Allemagne |
| 17 Lyrica | | Allemagne, Belgique | 37 Abilify | | Italie |
| 18 Singulair | | France | 38 Ebixa | | Danemark |
| 19 Truvada | | Irlande | 39 Risperdalconsta | | Belgique |
| 20 Seroplex | | Danemark | 40 Eprex | | Pays-Bas |

Site de fabrication en France – pour Seretide conditionnement réalisé en France (diskus)

En synthèse, les sites français produisent majoritairement des molécules sous formes sèches, en phase de maturité, à faible innovation et à faible croissance.

Il existe toutefois des exceptions prometteuses dans le champ des biotechs, en particulier dans le domaine des vaccins, des insulines ou des produits dérivés du sang, sur lesquelles il est indispensable de capitaliser.

Un des atouts des sites Français réside dans leur capacité à gérer une forte complexité caractérisée par un nombre élevé de référence par molécule. ~55% des volumes produits par les sites sont à vocation d'export avec une forte prédominance de l'export vers l'Europe. Néanmoins de nombreuses zones d'export ne sont pas accessibles par non accréditation des sites de production (ex: FDA pour le marché US, PMDA pour le marché japonais...).

2.3. Valeur ajoutée de l'industrie pharmaceutique

De manière générale, la désindustrialisation en France entraîne une diminution de l'emploi industriel et une pression sur la valeur ajoutée. L'industrie pharmaceutique a connu une diminution de la valeur ajoutée plus accentuée que l'industrie à croissance de production comparable. En effet, la valeur ajoutée de la production en France s'est dégradée de manière importante depuis 2000 en s'effritant de 18 points (de 40% à 22%) lorsque l'industrie en France a diminué de 6 points. Elle s'établit à 22% de la valeur totale de production en 2011 en dessous de la moyenne de l'industrie.

L'activité industrielle pharmaceutique est cependant fortement créatrice de valeur et d'emplois :

- Les capacités industrielles sont réparties sur l'ensemble du territoire et contribuent de manière significative au dynamisme industriel de plusieurs régions en particulier en Normandie, Centre et Rhône Alpes (3 principaux bassins d'emplois de production)
- Les fonctions de production, qualité (contrôle et assurance qualité), supply chain, maintenance et fonctions support (RH, Informatique, Finance) sont directement corrélées au fonctionnement des sites. Sur la base des répondants, l'activité industrielle génère près de 21 000 emplois, ~40830 au total.
- La valeur sociétale directe générée est estimée à 1,9 Mds € (salaires et charges sociales)... mais l'activité d'une usine impacte un tissu industriel de sous traitants bien au-delà du rang 1, avec en première estimation 1 emploi indirect industriel pour 1 direct

Le positionnement et la compétitivité de la France fait l'état d'une réussite fragilisée. Sur l'ensemble de la chaîne de valeur de la production pharmaceutique, le positionnement est devenu progressivement à risque avec peu de modèle intégré sur les molécules chimiques :

- La production en France de principe actif reste limitée à la fois en nombre, volume et valeur. Les exigences sur la traçabilité des principes actifs n'ont pas freiné l'approvisionnement en zone bas coûts, et l'essor des flux en provenance de pays bas coûts (principalement Chine et Inde). La supply chain et la qualité se sont structurées. ex: le contrôle est effectué par les laboratoires in situ avec des audits sur la qualité et la traçabilité des matières premières.
- Le positionnement sur les biotechnologies de type vaccins et dérivés plasmatiques est susceptible d'inverser la tendance, compte tenu de la valeur ajoutée en amont de la production ainsi que le modèle intégré de quelques groupes (dont Sanofi)
- Les autres matières et les articles de conditionnement sont approvisionnés en local à hauteur de respectivement ~30% et ~ 75%. La faible valeur limite l'attractivité d'un sourcing lointain (ou device spécifique), mais par conséquent la création de valeur reste limitée

3. Etat des lieux d'une réussite fragilisée et contrastée

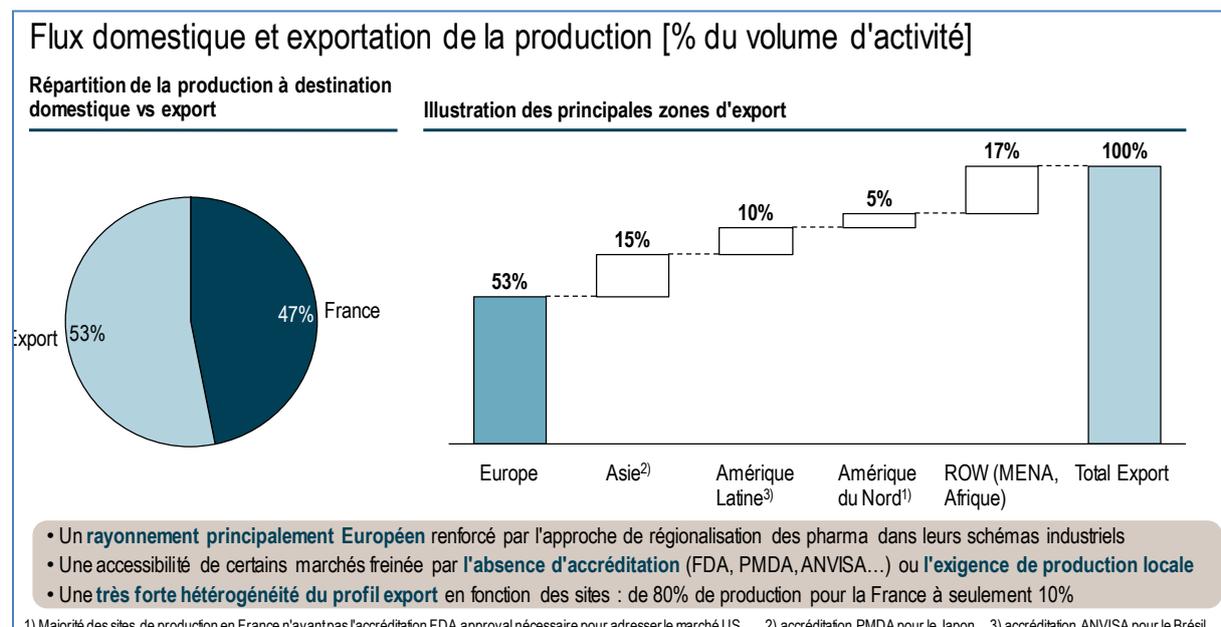
3.1 Une dynamique de balance commerciale et de flux imports-exports affaiblie

La balance commerciale des produits de santé est excédentaire (exportations>importations) à 5.4 milliards d'euros. La balance commerciale de l'industrie pharmaceutique française reste performante en comparaison des pays Européens voisins et des principaux pays pharmaceutique.

Les flux export résultent d'un leadership sur plusieurs aires thérapeutiques, avec des sites de production assurant une part significative de la demande nationale et contribuant fortement à l'excédent de la balance commerciale via l'export :

- Vaccins (sites de Sanofi et GSK)
- Insuline (sites de Lilly et Novo Nordisk)
- Héparine (Sanofi leader mondial)
- Les médicaments dérivés du plasma (Immunoglobuline, Albumine et les facteurs de coagulation) avec un site d'Octapharma et le LFB un acteur national (APE actionnaire). Néanmoins, la production du LFB dans la consommation nationale diminue progressivement suite à l'ouverture des marchés.

Les exportations sont focalisées sur quelques pays en particulier des pays d'Europe de l'Ouest et les Etats-Unis, avec des marchés pharmaceutiques à croissance limitée compte tenu d'un accès aux soins déjà développé. Néanmoins, les volumes de médicaments vont continuer à croître en raison de la prévalence des maladies chroniques (diabète, asthme, maladies du système nerveux). Les exportations vers les marchés Pharmergents (Brésil, Chine, Inde...etc.) concentrant la croissance de la demande pharmaceutique compte tenu des données démographiques et du développement de l'accès aux soins (ex : Chine en croissance de 20% par an) restent faibles.



La France est progressivement devenue dépendante des importations des molécules les plus innovantes à forte hausse de prescription, qui tiennent une place stratégique dans la maîtrise de l'ONDAM :

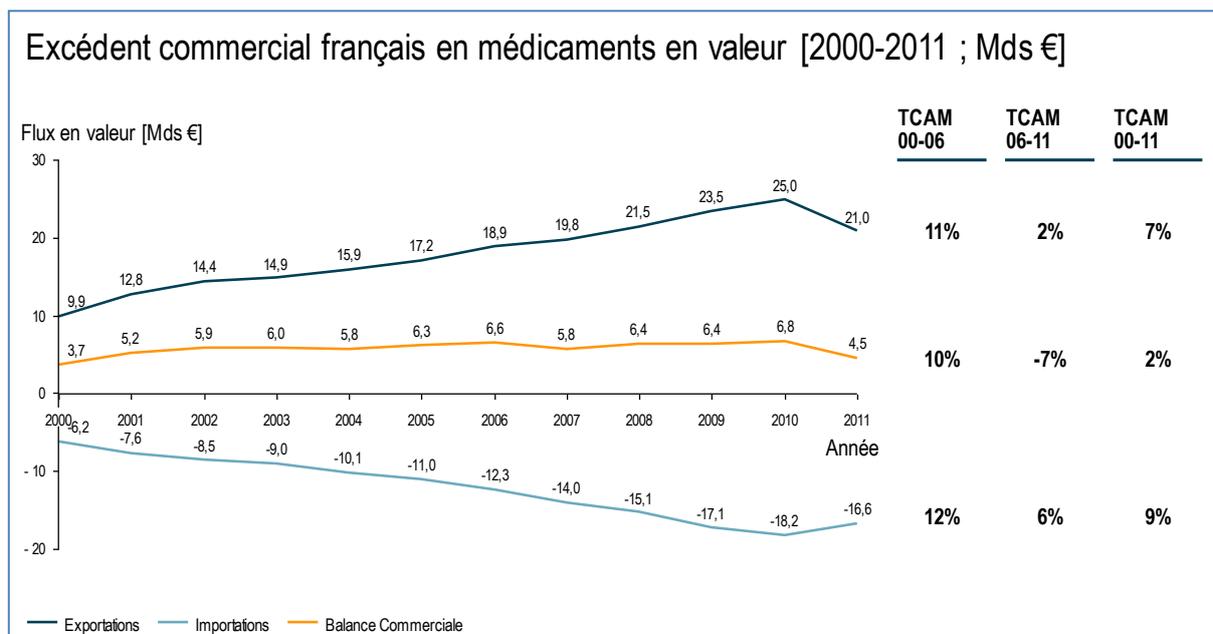
- Sur les 47 AMM déposées au niveau de l'EMA sur 2011, aucune n'a fait état de l'enregistrement d'un site de production en France;
- Sur les 25 AMM pour des médicaments génériques déposées au niveau de l'EMA sur 2011, seules 8 peuvent faire l'objet d'opération de conditionnement en France. Le positionnement de la France a été fragilisé sur la production de génériques (cadre législatif) qui ont cependant connu une croissance de 8,6 points entre 2001 et 2010 dans la dépense globale de l'assurance-maladie.

AMM Européennes en 2011 (Génériques non inclus)

| Médicaments | Laboratoires | Date d'autorisation | Fabricant | Pays de fabrication | Médicaments | Laboratoires | Date d'autorisation | Fabricant | Pays de fabrication |
|-------------|---|---------------------|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------|------------------------------------|---|
| Ameluz |  | 14 / 12 / 2011 | Biofrontera |  | Buccolem |  | 05 / 09 / 2011 | Auralis |  |
| Ederol |  | 07 / 12 / 2011 | Takeda |  | Zylig |  | 05 / 09 / 2011 | Janssen-Cilag |  |
| Difficilr | FGK | 05 / 12 / 2011 | Patheon |  | Vibativ |  | 02 / 09 / 2011 | Astellas Pharma |  |
| Eduvant |  | 28 / 11 / 2011 | Janssen-Cilag |  | Votivola |  | 02 / 09 / 2011 | Novartis |  |
| Eviplera |  | 28 / 11 / 2011 | Gilead |  | Tralenta |  | 24 / 08 / 2011 | Boehringer Ingelheim International |  |
| Komboglyze |  | 24 / 11 / 2011 | BMS |  | Zoely |  | 27 / 07 / 2011 | Organon |  |
| Onduro |  | 24 / 11 / 2011 | Boehringer Ingelheim International |  | Farmoris |  | 20 / 07 / 2011 | Elian Pharma, Biogen |   |
| Rasitro |  | 22 / 11 / 2011 | Novartis |  | Tobi Podheier |  | 20 / 07 / 2011 | Novartis |  |
| Vindocel |  | 16 / 11 / 2011 | Pfizer Pharmaceutical Services |  | Victrelis |  | 18 / 07 / 2011 | B-P Labo |  |
| Plenadren |  | 03 / 11 / 2011 | Recloharm |  | Yervoy |  | 13 / 07 / 2011 | Lanza BMS |  |
| Euranesim |  | 27 / 10 / 2011 | Sigma Tau |  | Benlysta |  | 13 / 07 / 2011 | Human Genome GSK |  |
| Inclavo |  | 19 / 09 / 2011 | Janssen-Cilag |  | Xgeva |  | 13 / 07 / 2011 | Amgen |   |

Dans ce cadre, la balance commerciale reste à date favorable mais le solde en valeur se réduit progressivement, les importations augmentant plus rapidement que les exportations :

- En valeur : après une phase de croissance de 10% par an (taux de croissance annuelle moyen ou "TCAM") sur 2000-2006, la balance s'est stabilisée puis a fortement chuté en 2011
- En volume : la diminution de la balance commerciale a été moins significative



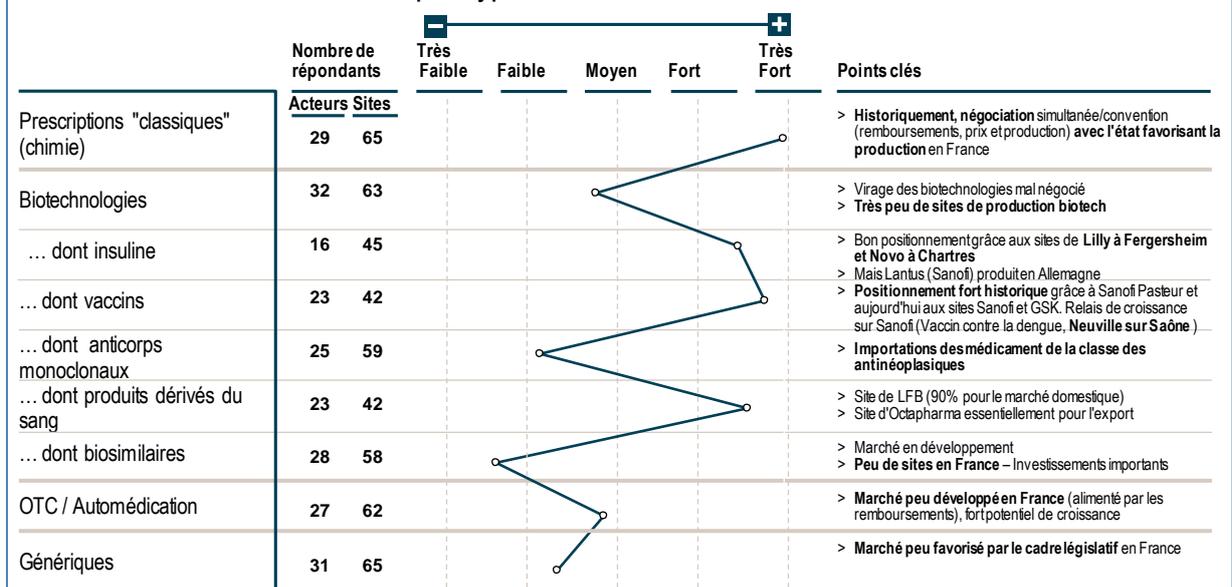
Cette dégradation de la dynamique de la balance commerciale est aussi constatée au niveau Européen. L'évolution de la balance commerciale s'explique par les effets volume et prix liés à l'évolution de la demande pharmaceutique et des flux imports-exports associés. D'une part la stagnation des exportations des molécules chimiques produites en France expliquée par :

- la croissance modérée de la demande au niveau Européen des classes thérapeutiques produites;
- Un essor limité des exportations vers les pays Pharmergents, concentrant la croissance de la demande pharmaceutique, en raison d'exigences de production locale, d'accès au marché, de régionalisation des schémas industriels, de non accréditation des sites Français...
- La concurrence des génériques, non systématiquement produits en France (2 sites de conditionnement uniquement de génériqueurs en France, mais contribution à la croissance de la sous-traitance).

D'autre part, par une dynamique croissante des importations sur l'ensemble des types de molécules :

- Une hausse des importations de génériques en provenance de pays étrangers;
- Un renouvellement des portefeuilles des molécules chimiques produites en perte de vitesse, les lancements n'étant que trop rarement attribués à des sites Français d'où une croissance de ces importations;
- Une forte hausse des importations des biotechnologies, en particulier des anticorps monoclonaux (antinéoplasiques, anti-TNF...).

Positionnement de la France par type de médicaments

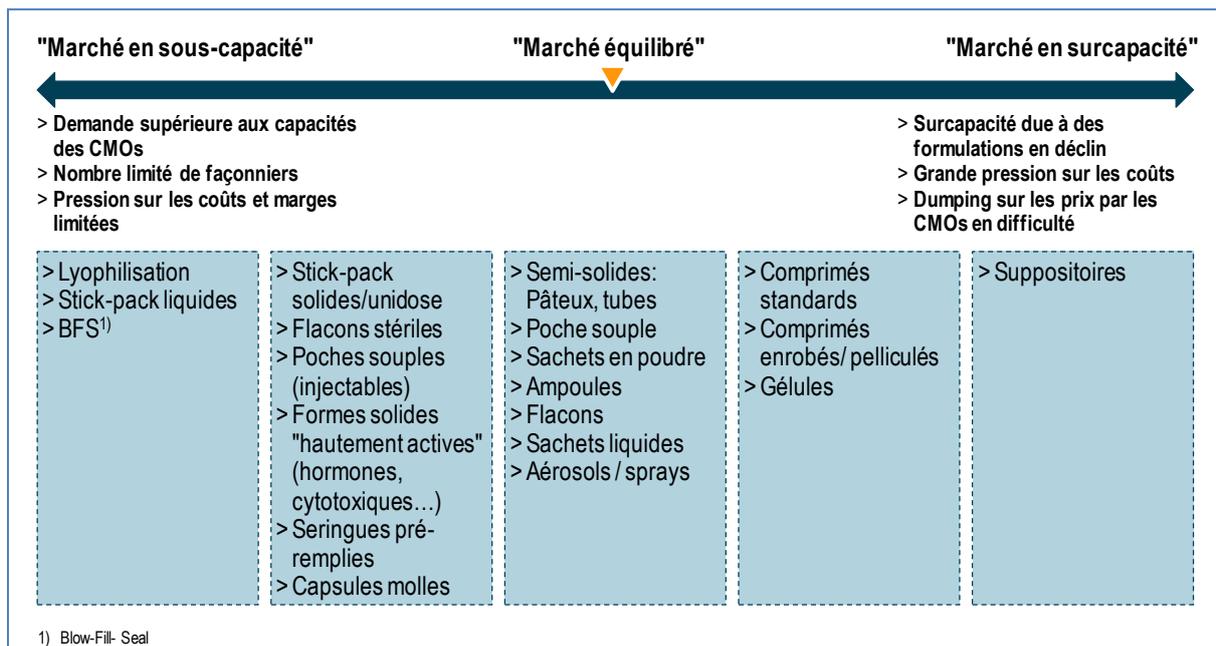


En complément, le développement de mécanismes d'optimisation financière mis en place par les laboratoires, fondés sur des prix de transfert entre les filiales et / ou des coûts de conversion baissent mécaniquement la valeur des exportations. Les flux financiers ont été progressivement décorrélés des flux physiques accroissant l'écart de la balance commerciale en volume et valeur

3.2 Une dégradation progressive de l'équilibre charge-capacité

Le contexte d'équilibre charge-capacité est très hétérogène en fonction des formes galéniques au niveau mondial et en France

- Un contexte de sous capacité sur la lyophilisation, les unidoses (produites sous la technologie "Blow Fill Seal", BFS), les gélules molles, seringues pré-remplies, stick pack liquide.... La demande est forte aussi sur des niches technologiques : production high potent, comprimés multi-couches...
- Un relatif équilibre charge-capacité sur les formes galéniques dans un environnement stérile (ampoules, flacons), liquide (flacons, aérosol)...
- Une situation de surcapacité sur les comprimés, les suppositoires et globalement les formes sèches
- Les sites de laboratoires étant en majorité spécialisés par forme galénique, le repositionnement sur des formes galéniques en croissance n'est que peu accessible sans investissement majeur (ex : conversion de capacité solide en high potent) en particulier pour repositionner un site de molécule chimique en biotechnologies.



Les sites français et particulièrement les sites majeurs sont en surcapacité : les sites ne sont en moyenne chargés qu'à la moitié de leur capacité nominale, la majorité ne fonctionne qu'en 2x8 et 5 jours sur 7, ~30% des sites de production ne disposent pas d'accord de production en 3x8... La saturation des capacités est un facteur clé de compétitivité (amortissement des coûts fixes).

Ce contexte d'équilibre charge-capacité est pérenne et s'explique par une charge globalement atone, une augmentation des capacités et des exigences accrues d'utilisation des capacités pour maintenir la compétitivité des sites.

3.3 Des facteurs de baisse de production pérennes, tant industriels qu'externes

Les principaux facteurs industriels expliquant l'érosion de la charge sont :

- Le développement des formes retards, limitant le nombre de prises (ex: 1 comprimé au lieu de 3)
- Les dynamiques de substitution entre les formes galéniques, exemple de la recherche d'amélioration de l'administration patient
- La stagnation de la demande au niveau Européen
- L'absence de relais de croissance des débouchés exports vers les pays pharmergents (contrainte de production locale, des "délocalisations forcées" pour accéder aux marchés)
- La maturité du portefeuille actuelle entraînant une stagnation voire une diminution du volume de production

En effet, la maturité du portefeuille de molécules de plusieurs sites résulte d'un renouvellement limité, que la planification stratégique n'a pas su pallier par l'attraction de nouvelles productions :

- Concurrence de génériques. Plusieurs spécialités pharmaceutiques actuellement centrales dans le portefeuille des sites sont génériquées ou éligibles... Les génériques ne sont pas systématiquement produits par les sous-traitants du princeps et le sont souvent hors de France (impact législatif)

- Concurrence de molécules substituables plus innovantes et à meilleurs SMR (Service Médical Rendu), susceptibles d'entraîner des déremboursements ou des baisses de tarifs de remboursement
- Non systématisation des opportunités de relancer les volumes par des reformulations, des nouvelles formes galéniques (non motivées par une valorisation des innovations incrémentales)
- Peu de nouvelles molécules chimiques ont été allouées aux sites de production, la majorité des lancements étant sur des biotechnologies... Quelques opportunités existantes de la part de laboratoires sans capacité de production vis-à-vis de sous-traitants

Globalement, les sites français sont moins priorisés dans les schémas industriels. La sélection d'un site de production est toujours orientée par la stratégie make or buy et la technologie. Les critères d'arbitrage entre les sites éligibles sont hétérogènes en fonction des acteurs :

- L'ensemble des acteurs considèrent comme pré-requis le respect des GMP . Le positionnement des Sous-traitants en tant capables de servir tout ou partie des besoins de leurs donneurs d'ordre n'est pas un facteur clé de succès même s'il accroît la visibilité
- Un génériqueur focalisera davantage son approche sur les coûts de production (dans une approche coût complet) et l'aspect législatif (production en amont de l'échéance du brevet)
- Les entreprises pharmaceutiques valoriseront davantage l'accès au marché (approche de régionalisation et contrainte de production en local), la performance opérationnelle des sites de production et des critères davantage subjectifs (ex : management de la filiale, contribution de la filiale aux résultats du laboratoire...)
- Globalement, l'approche de régionalisation s'accroît (création de plaques "continentales"), poussant les laboratoires à produire au plus proche de la demande et à organiser leur schéma industriel en zone d'équilibre production - demande. De plus, cette tendance peut être renforcée par des facilités d'enregistrement de la part des autorités de santé des pays. Les sites Français serviront à moyen terme principalement l'Europe

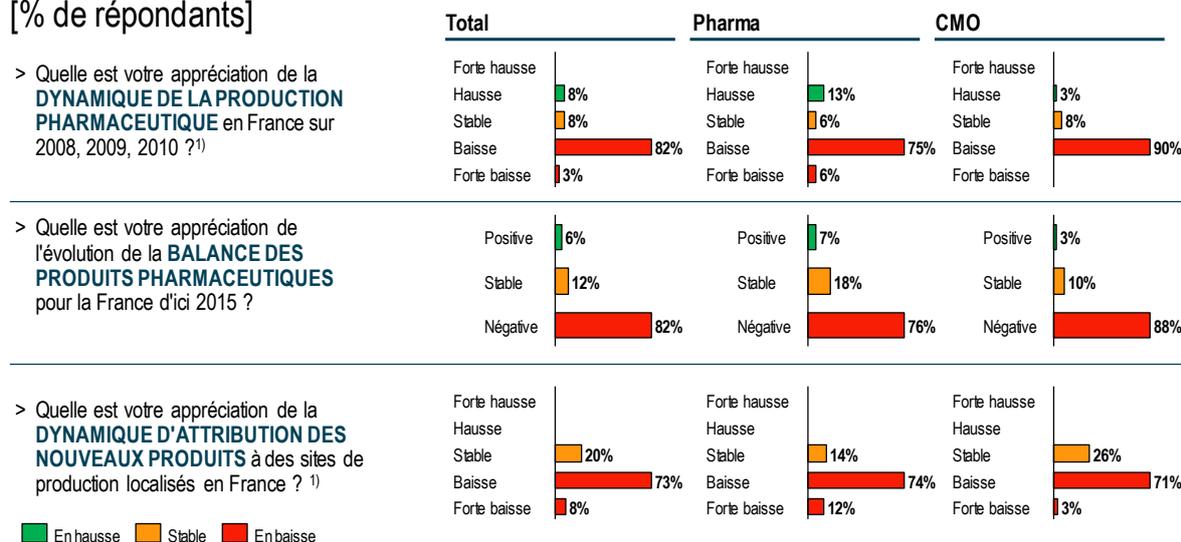
De plus, plusieurs facteurs exogènes ont freiné les investissements et l'octroi de nouvelles molécules aux sites Français

- La diminution de l'approche industrielle dans le cadre des conventions et la fixation des prix de remboursements, a entraîné un ralentissement des investissements de production - La France n'étant plus significative d'obtention de tarifs de remboursement attractifs / accès facilité au marché
- Les plans médicaments (révisions successives des prix fabricant HT/taux de remboursement, déremboursement...), justifiés par la croissance de l'ONDAM et le déficit de la Sécurité Sociale, ont contribué à positionner la France comme un pays de volume et non plus de prix. Les prix sont en général inférieurs à ceux de l'Allemagne et du UK, qui sont par conséquent davantage priorisés lors des lancements. La "non-priorisation de la France" comme pays de lancement est constatée sur l'analyse des dernières AMM déposées en Europe.

Dans ce contexte, les perspectives futures telles qu'envisagées par les sites eux-mêmes sont relativement pessimistes.

La majorité des acteurs interrogés anticipent un mouvement de décroissance de la production pharmaceutique en France

Appréciation de la dynamique globale de production pharmaceutique en France [% de répondants]



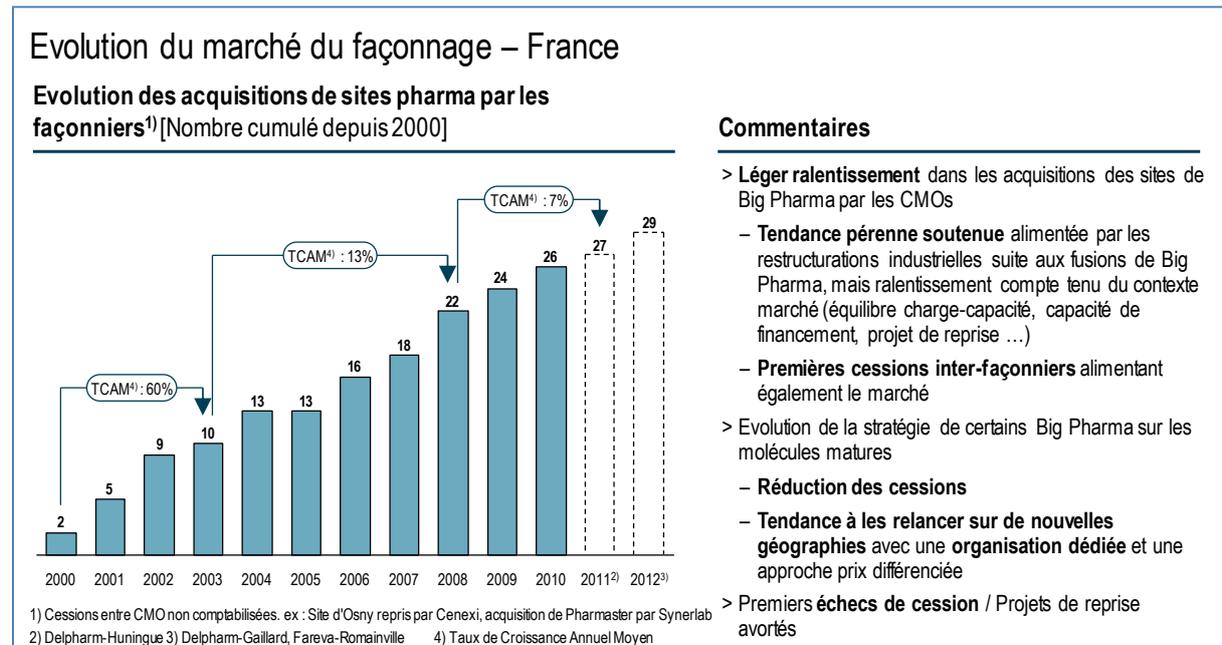
1) Forte hausse : $X > 10\%$ - Hausse : $2\% < X < 10\%$ - Stable : $-2\% < X < 2\%$ - Baisse : $-10\% < X < -2\%$; Forte baisse $X < -10\%$

La France possède de nombreux atouts de compétitivité :

- Une bonne productivité des sites de production en France et une main d'œuvre qualifiée
- Un taux horaire en ligne avec les pays européens, et ce malgré l'impact des 35 heures... Néanmoins le taux horaire reste supérieur aux pays d'Asie y compris dans une approche coût complet (production, logistique, support supply chain...), et limite la France à terme à un positionnement Européen dans une approche de régionalisation
- Des capacités disponibles permettant des productions avec un investissement limité en comparaison d'une création de capacité ou facilitant l'extension de capacité (Lyophilisation, seringues pré-remplies, BFS...)
- Un panel de sous-traitants qualifiés pour intervenir en environnement pharmaceutique
- Des récentes mesures fiscales favorisant les investissements. Crédits CSIS, annulation partielle de la taxe professionnelle
- Le Crédit d'Impôt Recherche encourageant les investissements pour la recherche en France auxquels sont éligibles l'ensemble des acteurs et par extension positionnant des sites sur des lots cliniques
- La capacité de nombreux sous-traitants à gérer une forte complexité, i.e. une diversité de références pour une même molécule par combinaison des dosages, présentations et nombre de packaging secondaires (corrélé aux nombres de pays export à l'exception des emballages multi-langues)
- Les infrastructures permettant de gérer une logistique à l'échelle mondiale

3.4 Un développement de la sous-traitance nuancé par des relais de croissance organique hétérogènes et à accessibilité limitée

Depuis les années 2000, le marché de la sous-traitance a été en forte croissance, soutenu par de nombreuses cessions de sites de la part des Big Pharmas vers les sous-traitants. ~30 sites ont été cédés depuis 2000 en France, avec une tendance de stabilisation :



Les laboratoires ont privilégié la cession des sites à des sous-traitants sans effectuer de restructuration (peu de fermetures ou de restructuration de sites sont à noter) mais en garantissant un contrat de 4 à 5 ans lors des cessions des sites. La majorité des sites sous-traitants de production présente par conséquent une forte dépendance vis-à-vis du client historique et sont dans l'obligation stratégique de diversifier leur charge dans l'horizon de 4-5 ans du contrat initial qui leur garantit l'activité et la rentabilité. Le risque industriel volume lié au contrat initial reste limité mais la pression sur la rentabilité est forte et le risque volume exogène inégalement présent :

- Risque sur le volume industriel relativement limité lié à une faible occurrence de resourcing à l'échéance des contrats compte tenu des contraintes et des risques réglementaires en cas de réallocation, temps, délais, ancienneté du dossier d'enregistrement et des risques réglementaires associés...
- mais un risque volume fort vis-à-vis des facteurs exogènes : introduction de génériques, de déremboursement...
- Valeur relativement fort compte tenu de la mise en concurrence systématique lors de l'échéance du contrat.

La croissance du marché du façonnage restera sur une tendance de croissance positive pour les 5 prochaines années. Les sous-jacents sont pérennes sur les prochaines années, soutenue par l'évolution du marché pharmaceutique (marché renouvellement en Europe vs. marché d'acquisition des pays émergents liés à l'accès aux soins) et la stratégie d'externalisation de la majorité des laboratoires pharmaceutiques :

- Les Big Pharma vont continuer à faire face à une situation de surcapacité, qui s'accroît avec le rapprochement de la falaise des brevets et la décroissance attendue des volumes des blockbusters. Les Big Pharma vont poursuivre l'externalisation de leur production dans une logique de gestion du cycle de vie

- Un recours pérenne à la sous-traitance de la part des laboratoires préférant se désengager de la production afin de se repositionner sur l'innovation et la commercialisation
- La consolidation des acteurs pharma qui a entraîné une optimisation du schéma industriel dans la recherche de synergies

Dans ce contexte de surcapacité et de non aboutissement systématique des stratégies de croissance organique, les sous-traitants sont susceptibles d'effectuer la restructuration de leurs capacités industrielles non effectuée par les Big Pharma. Les sous-traitants n'ayant pas atteint la taille critique (au moins 100 M€ de CA) sont susceptibles de cesser leurs activités ou d'être acquis suite à la baisse progressive de leur profitabilité (hausse des coûts fixes, volume stable ou à croissance modérée, dégradation prix compte tenu du contexte marché...).

L'environnement concurrentiel des sous-traitants est fortement susceptible de se consolider :

- Néanmoins peu de restructurations ont eu lieu à date mais des mouvements de cession entre sous-traitants ont été initiés avec des réductions d'effectifs très significatifs lors des reprises de sites;
- Peu de sous-traitants sont susceptibles de jouer un rôle de consolideur compte tenu d'un niveau de profitabilité en baisse ou de la non atteinte de la taille critique. La présence à l'actionnariat de plusieurs Sous-traitants de fonds d'investissements favorise la consolidation par la capacité de financement et les processus de ventes mais diminuent aussi l'accessibilité (multiple demandé);
- Le mouvement de consolidation entre sous-traitants étant freiné par l'investissement requis alors que des sites de laboratoires sont cédés pour une somme symbolique.

L'environnement des CMO Français ne sera pas épargné compte tenu de la fragmentation actuelle du nombre d'acteurs et du nombre de sites n'atteignant pas 50 M€ d'activité.

4. Pistes pour le maintien de la compétitivité de la production française

La France accuse plusieurs faiblesses générales à l'industrie telles qu'une législation du travail complexe, souvent mal interprétée et jugée trop évolutive par la gouvernance des groupes (emploi des seniors, parité hommes-femmes...); une image politico-sociale peu favorable.

Néanmoins, 15 leviers spécifiques à l'industrie pharmaceutique ont identifiés comme par exemple l'assouplissement du cadre législatif de la production de générique en France, l'encouragement et la favorisation d'une production nationale de biosimilaires, la valorisation des innovations incrémentales, favoriser un critère valorisant la production Européenne dans les marchés publics, favoriser l'export des champions français... Plusieurs leviers faisant l'objet d'un relatif consensus sont actionnables à court terme.

Ces recommandations ont été élaborées conjointement avec le cabinet Arthur D.Little, qui a conduit en parallèle une étude prospective sur l'évolution du secteur et ses conséquences sur l'emploi, et sont formalisées sous la forme d'un "Pacte industriel" dont l'ambition est de conforter la production pharmaceutique actuelle tout en développant les productions d'avenir.

| | |
|----------------------------|---|
| Axes | I Mieux défendre l'industrie en France pour préserver les volumes de production de médicaments traditionnels et l'emploi |
| Leviers industriels | <p>1 Restructurer et repositionner le tissu industriel existant sur les segments les plus attractifs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réorienter la production vers les formes galéniques en sous-capacité (lyophilisation, formes liquides stériles) ou de niche (hautement actif) • Développer la capacité des sites à obtenir de nouvelles productions notamment des génériques • Encourager les investissements dans les outils et les capacités de production. (ex : un crédit impôt production) • Accompagner la consolidation des sous-traitants de production pharmaceutique • Assurer l'accompagnement et la formation des salariés concernés par des évolutions de leur métier ou d'éventuelles restructurations pour permettre la mobilité professionnelle ou les reconversions potentielles <p>2 Etendre le périmètre d'action des sites implantés sur le territoire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Favoriser le développement des sites français, notamment les ETI (Entreprises de Taille Intermédiaire) • Accompagner l'internationalisation des façonniers. (ex : export et implantation industrielle à l'international via un support de type business développement, investissement pour homologation internationale) <p>3 Valoriser la production industrielle européenne vis-à-vis du patient et des prescripteurs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Expliciter le lieu de production européen par la création d'un marquage spécifique sur le packaging selon le degré de production en Europe par étape de fabrication (principe actif, fabrication, conditionnement) |
| Leviers politiques | <p>4 Valoriser la production industrielle européenne dans l'accès au marché</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valoriser les critères environnementaux et sociaux de la production pharmaceutique en France (protection de l'environnement tels que le contrôle des rejets dans l'air et dans l'eau, gestion de l'élimination des déchets de médicaments, ...) • Valoriser spécifiquement le lieu de production européen dans le prix ou le référencement (crédits CSIS) • Ajouter un critère valorisant une production Européenne dans les marchés publics <p>5 Faciliter la production industrielle sur le territoire national</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encourager et faciliter la production de génériques (anticipation de la chute des brevets et la mise en commun de moyens laboratoire princeps / génériqueur / façonnier; clarification des modalités d'application de la clause "Bolar like") • Mettre en place des mécanismes réglementaires assurant la sécurité et la qualité des approvisionnements et des productions. (ex : obligation de recontrôle, audit préalable par l'agence du site exportateur, etc.) |

| | |
|----------------------------|--|
| Axes | II Investir dans les industries d'avenir, notamment la bioproduction |
| Leviers industriels | <p>6 Défendre et valoriser l'innovation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reconnaître l'innovation "incrémentale" (multi-sécable ou orodispersibles pour les personnes âgées, associations fixes, notice lisible, amélioration démontrée de l'observance...) en complément de l'innovation de rupture (quitte à l'assortir de conditions d'évolution dans le temps du prix) • Renforcer le lien entre R&D et production (ex : les critères d'attribution du Crédit Impôt Recherche, la production de lots cliniques à la fois des molécules chimiques et biotechnologies) • Innover dans les chaînes de distribution (ex: "direct to patient ») <p>7 Encourager une production nationale de biosimilaires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifier et structurer les plateformes pertinentes pour la "production en France" de biosimilaires, éventuellement en mutualisant les moyens |
| Leviers politiques | <p>8 Clarifier les règles d'accès au marché des biosimilaires et des produits de médecine personnalisée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exigence en matière de développement • Adaptation des circuits pré et post-enregistrement • Condition de prix : quelle "décote" attendue par rapport aux princeps <p>9 Favoriser l'expérimentation pour soutenir l'innovation incrémentale et la médecine personnalisée, et ainsi augmenter les chances de produire les lots cliniques puis commerciaux en France</p> <p>10 Adapter les cursus de formation aux évolutions futures en termes de métiers et de compétences</p> |

Ces leviers doivent être adressés et approfondis à court terme dans une approche de dialogue entre les entreprises du médicament et les pouvoirs publics dont les véhicules existent (ex: CSIS). Ce dialogue doit permettre d'établir une stratégie de filière permettant de concilier les contraintes budgétaires sur les systèmes de santé et l'enjeu liée à la valeur sociétale de la production pharmaceutique en France.

Seule une démarche volontariste et collaborative entre les industriels, le régulateur et les pouvoirs publics pourra garantir le maintien de la production pharmaceutique sur le territoire national.