



ÉTUDES ÉCONOMIQUES

PROSPECTIVE

Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers
de principes actifs et de médicaments

Rapport final

Date de parution : mars 2017
Couverture : Hélène Allias-Denis, Brigitte Baroin
Édition : Martine Automme, Nicole Merle-Lamoot

ISSN : 2491-0058

Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments



Rapport final

Le Pôle interministériel de Prospective et d'Anticipation des Mutations économiques (Pipame) a pour objectif d'apporter, en coordonnant l'action des départements ministériels, un éclairage de l'évolution des principaux acteurs et secteurs économiques en mutation, en s'attachant à faire ressortir les menaces et les opportunités pour les entreprises, l'emploi et les territoires.

Des changements majeurs, issus de la mondialisation de l'économie et des préoccupations montantes comme celles liées au développement durable, déterminent pour le long terme la compétitivité et l'emploi, et affectent en profondeur le comportement des entreprises. Face à ces changements, dont certains sont porteurs d'inflexions fortes ou de ruptures, il est nécessaire de renforcer les capacités de veille et d'anticipation des différents acteurs de ces changements : l'État, notamment au niveau interministériel, les acteurs socio-économiques et le tissu d'entreprises, notamment les PME. Dans ce contexte, le Pipame favorise les convergences entre les éléments microéconomiques et les modalités d'action de l'État. C'est exactement là que se situe en premier l'action du Pipame : offrir des diagnostics, des outils d'animation et de création de valeur aux acteurs économiques, grandes entreprises et réseaux de PME/PMI, avec pour objectif principal le développement d'emplois à haute valeur ajoutée sur le territoire national.

Le secrétariat général du Pipame est assuré par la sous-direction de la Prospective, des Études et de l'Évaluation Économiques (P3E) de la direction générale des Entreprises (DGE).

Les départements ministériels participant au Pipame sont :

- le ministère de l'Économie et des Finances/Direction générale des Entreprises ;
- le ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer ;
- le ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt ;
- le ministère de la Défense/Direction générale de l'Armement ;
- le ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation professionnelle et du Dialogue social/Délégation générale à l'Emploi et à la Formation professionnelle ;
- le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes/Direction générale de la Santé ;
- le ministère de la Culture et de la Communication/Département des Études, de la Prospective et des Statistiques ;
- le ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ;
- le ministère de la Ville, de la Jeunesse et des Sports ;
- le ministère des Affaires étrangères et du Développement international ;
- le Commissariat général à l'Égalité des territoires (CGET), rattaché au Premier ministre ;
- le Commissariat général à la stratégie et à la prospective (CGSP), rattaché au Premier ministre.

Avertissement

La méthodologie utilisée dans cette étude ainsi que les résultats obtenus sont de la seule responsabilité du prestataire ayant réalisé cette étude (Alcimed) et n'engagent ni le Pipame, ni le ministère de l'Économie et des Finances, ni le ministère des Affaires étrangères et du Développement international, ni le Leem (Les entreprises du médicament), ni le Sicos Biochimie qui ont commandé cette étude.

Les parties intéressées sont invitées, le cas échéant, à faire part de leurs commentaires à la Direction générale des entreprises (DGE).

MEMBRES DU COMITÉ DE PILOTAGE

Alain-Yves BREGENT	Direction générale des entreprises (DGE), bureau des Industries de Santé
Ange MUCCHIELLI	Direction générale des entreprises (DGE), bureau de la Prospective et de l'Évaluation économiques
Nathalie DEVILLARD	Direction générale des entreprises (DGE), bureau de la Prospective et de l'Évaluation économiques
Guilherm OLIVIER	Direction générale des entreprises (DGE), bureau de la Chimie et des Biotechnologies
Rémi TOISER	Direction des entreprises et de l'économie internationale, ministère des Affaires étrangères et du Développement international
Pascal LE GUYADER	Les entreprises du médicament (Leem)
Catherine LEQUIME	Sicos Biochimie
Jean-Paul FAURE	Sicos Biochimie

La conduite des entretiens, de l'enquête, de l'atelier de travail et la rédaction du présent rapport ont été réalisées par le cabinet de conseil :

Alcimed

57, boulevard de Montmorency

75016 PARIS

Tél. : +33 (0)1 44 30 44 30

Fax : +33 (0)1 44 30 44 32

Consultants :

Géraldine BÖRTLEIN, Alcimed, directrice de mission et cofondatrice

Marie FAUCHADOUR, Alcimed, responsable de l'activité Politiques publiques de l'Innovation

Samir YALAOUI, Alcimed, responsable de mission

Guillaume REQUIN, Alcimed, consultant

RÉSUMÉ EXÉCUTIF

Cette étude vise à établir un diagnostic de compétitivité des entreprises sur le territoire français engagées dans la production pour tiers de principes actifs¹ et/ou de médicaments², deux activités regroupées sous le terme de « production pour tiers ». Ces modèles se développent rapidement depuis une trentaine d'années, leur dynamisme résultant d'un transfert d'une production initialement assurée en propre par les laboratoires pharmaceutiques vers des prestataires spécialisés. Environ un tiers de la production totale au niveau mondial serait aujourd'hui confié par les laboratoires pharmaceutiques à des tiers. En France, ce développement s'est notamment traduit par la reprise de près d'une quinzaine de sites de production de laboratoires pharmaceutiques par des purs producteurs pour tiers de médicaments³ depuis 2009.

Résultat, les deux activités étudiées constituent aujourd'hui des industries importantes : 35 entreprises de pure production pour tiers de médicaments représenteraient actuellement 71 sites de production, environ 2 Md€ de chiffre d'affaires et 12 000 emplois ; 57 entreprises assurent la production pour tiers de principes actifs sur 79 sites, qui mobiliserait environ 5 100 personnes pour un chiffre d'affaires estimé à 1,6 Md€.

Production de principes actifs pour tiers

L'activité est assurée par des groupes internationaux ayant ouvert leurs capacités de production à des tiers (Sanofi Chimie, Servier, etc.), des ETI *leaders* multisites (PCAS, Axyntis, Novasep, etc.) et une majorité de PME n'ayant souvent qu'un seul site industriel. Les principes actifs chimiques représentent environ 80 % du chiffre d'affaires du secteur⁴. Quelle que soit leur taille, les producteurs pour tiers sont fortement tournés vers l'export avec la moitié des sites réalisant plus de 80 % de leurs ventes à l'international⁵.

Bien qu'ayant subi une délocalisation massive de la production des principes actifs vers l'Asie depuis les années 1980, les producteurs en France regagnent en compétitivité. L'industrie est montée en gamme depuis le début des années 2010 et se différencie aujourd'hui par rapport à l'Inde et la Chine par une vraie garantie de qualité auprès des laboratoires clients. Elle peut miser sur une expertise reconnue et des entreprises historiques sur le marché avec des références solides dans la synthèse chimique. Dans un contexte de recul global de la production de principes actifs en France, les indicateurs économiques sont « au vert » pour la production pour tiers, même si la différenciation par le haut pose ses entreprises en concurrence avec les producteurs européens et américains soumis aux mêmes exigences réglementaires.

Des faiblesses doivent toutefois être surmontées. La première est la visibilité réduite et le manque d'intégration des capacités existantes pour tiers sur les biotechnologies comparées à la Suisse ou l'Angleterre. Ensuite, les producteurs sont faiblement positionnés sur le marché chinois par rapport au voisin allemand, malgré le potentiel fort de ce marché. Troisièmement, l'environnement réglementaire et normatif s'avère peu propice à l'investissement productif : faible lisibilité des normes Hygiène, sécurité et environnement (HSE), mise en œuvre différenciée selon les territoires, complexité des aides auxquels les producteurs peuvent prétendre, etc. Enfin, des difficultés de recrutement de compétences techniques sont constatées.

Mais à 2025, la croissance de segments comme les biotechnologies, l'utilisation de la chimie en continu ou les molécules de haute activité représentent des opportunités fortes sur lesquelles la France dispose de capacités restreintes mais réelles. Les offres intégrées (vers l'amont avec les services réglementaires et de développement, mais aussi vers l'aval avec la formulation) constituent par ailleurs une attente de plus en plus forte des clients, à laquelle les acteurs français apportent déjà des réponses qui pourraient gagner en ampleur. En revanche, l'inflation des normes HSE pourrait constituer une vraie menace pour la compétitivité des industriels français vis-à-vis de leurs concurrents européens si ces normes s'accompagnent d'une faible lisibilité et d'une application particulièrement stricte en France. Par ailleurs, l'Inde et la Chine, qui représentent aujourd'hui entre 60 % et 80 % des principes actifs produits dans le monde en volume⁶, devraient continuer d'exercer une concurrence virulente par les coûts.

¹ La production pour tiers de principes actifs consiste à produire en sous-traitance ou en vente directe des principes actifs pour le compte d'un laboratoire pharmaceutique tiers.

² La production de médicaments pour tiers consiste à assurer la formulation d'un médicament pour le compte d'un laboratoire pharmaceutique tiers.

³ Les purs producteurs pour tiers de médicaments regroupent au sein de cette étude des entreprises dont l'activité est essentiellement tournée vers la production pour tiers de médicaments pour le compte de tiers.

⁴ Estimation sur la base des données de production collectées auprès des sites de production par l'ANSM (2014).

⁵ Enquête réalisée dans le cadre de l'étude auprès des sites de production pour tiers.

⁶ Donnée reprise notamment par l'Académie de Médecine (*Place des génériques dans la prescription*, 2012).

Production pour tiers de médicaments

Il regroupe une diversité de PME sur le territoire et des groupes multisites tels que Delpharm, Fareva ou Unither, pour certains parmi les *leaders* mondiaux. Les cinq premiers acteurs génèrent 60 % du chiffre d'affaires du marché, majoritairement à l'export vers des pays de l'Union européenne. Le portefeuille est caractérisé par une prédominance des médicaments princeps matures⁷ sous forme galénique sèche orale, même si la France dispose de capacités sur des segments de niche comme les injectables ou les unidoses.

La production pour tiers de médicaments en France peut s'appuyer sur des installations sur l'ensemble des principaux segments de marché. Les petites entreprises de production pour tiers de médicaments (< 500 employés), encore nombreuses dans le secteur, ont par ailleurs développé une véritable « agilité ». Elles démontrent une capacité forte à ajuster leur outil de production et apporter des réponses « sur-mesure » à des demandes techniques spécifiques de clients, un caractère qui les différencie de leurs concurrents allemands ou italiens dont les outils de production sont davantage standardisés. Grâce à ces forces, la production pour tiers de médicaments se positionne parmi les *leaders* au niveau international sur les formes solides orales et les unidoses.

La prédominance de médicaments matures sous forme sèche orale constitue toutefois une faiblesse majeure, d'autant que les perspectives de captation de productions à plus forte valeur ajoutée sont limitées par des complexités d'ordre notamment réglementaire (limites de l'exception Bolar par exemple, qui vise à faciliter la production d'un nouveau générique). À 2025, elle expose les producteurs pour tiers de médicaments à un marché concurrentiel toujours plus intense avec notamment la présence d'acteurs d'Europe de l'Est proposant une offre diversifiée, un bon niveau de qualité et des prix très compétitifs. Les pressions à la baisse sur les prix pourraient ainsi s'amplifier et limiter les capacités d'investissement des entreprises. Le durcissement des réglementations et normes devrait par ailleurs orienter ces investissements vers la mise en conformité des usines, au détriment de l'investissement productif avec un risque de perte de compétitivité au niveau international. Les petits producteurs pour tiers de médicaments (< 500 équivalent temps plein ETP) paraissent particulièrement à risque car ils pourraient peiner à dégager les ressources nécessaires pour mettre en place des dispositifs de sérialisation, une mesure de traçabilité renforcée obligatoire pour tous les sites de production de médicaments d'ici 2019. Un mouvement de concentration du secteur, avec potentiellement des restructurations, pourrait ainsi intervenir dans les années à venir.

Enjeux et recommandations

Au regard des forces, faiblesses, opportunités et menaces détectées pour les deux activités, quatre enjeux sont ressortis comme essentiels pour renforcer la compétitivité des producteurs pour tiers en France. Les recommandations qui leur sont associées visent aussi bien à sécuriser le tissu de production existant (performance des sites, maintien des productions matures, etc.) qu'à préparer l'avenir (captation de nouveaux médicaments, soutien d'offres intégrées, recrutement des compétences, etc.) :

ENJEUX	RECOMMANDATIONS
Préserver les productions existantes	▪ Renforcer l'expertise de l'ANSM en vue d'une meilleure harmonisation des pratiques au niveau international. ▪ Harmoniser l'application des normes environnementales en France. ▪ Mettre en place un dispositif d'information dédié à la filière commun à la réglementation et aux aides.
Capter de nouvelles productions	▪ Étudier l'élargissement du Crédit d'impôt recherche à tous les lots-pilotes et pérenniser le suramortissement. ▪ Fluidifier l'exception Bolar, qui vise à faciliter la production d'un nouveau générique.
Se développer à l'export	▪ Mettre en place des « offres vitrines » en direction de l'international. ▪ Amplifier les programmes d'accompagnement à l'export. ▪ Renforcer la prise en compte des problématiques industrielles et d'export au sein du CEPS.
Étoffer les offres vers davantage d'intégration	▪ Intégrer le Sicos Biochimie dans le CSF industries et technologies de santé. ▪ Communiquer sur les métiers de la production pharmaceutique et de la chimie.

⁷ Les médicaments matures voient leurs brevets sur le point de tomber ou déjà tombés dans le domaine public.

SOMMAIRE

Contexte et objectifs de l'étude	13
Périmètre	14
Méthodologie	16
 État des lieux sur le territoire français	 25
Production de principes actifs	26
Panorama économique général	26
Dynamiques de la production pour tiers	33
Panorama économique général	39
Dynamiques de la production pour tiers de médicaments	46
Synthèse de l'état des lieux	54
 Diagnostic de compétitivité de l'offre française	 55
Analyse du marché mondial	55
Analyse de la demande internationale	55
Analyse de l'offre internationale en production pour tiers	67
Analyse transversale de l'offre et de la demande	69
Zoom sur la production pharmaceutique dans huit pays d'intérêt	72
Situation de la France dans le jeu mondial	84
Synthèse de l'analyse du marché mondial	98
Analyse de l'offre française de production de principes actifs pour tiers	99
Une production pour tiers équilibrée entre vente à tiers et sous-traitance et faible sur les biotechnologies ...	99
La demande dépasse l'offre en production pour tiers	99
Des investissements toutefois orientés vers la mise en conformité réglementaire	101
Des pressions sur les marges fortes mais pouvant être relativisées	104
Des partenariats de nouveau privilégiés avec les laboratoires	106
Un contexte de production mondialisé	106
Autant de stratégies concurrentielles que d'entreprises	107
Forces, faiblesses, opportunités, menaces	112
Synthèse de l'analyse de l'offre française en production de principes actifs pour tiers	113
Analyse de l'offre française de production pour tiers de médicaments	115
Des portefeuilles dominés par les molécules matures	115
Un outil de production orienté vers les formes sèches	116
Des modèles d'affaires différents selon la taille et le type de production	118
Des pressions sur les prix qui seraient fortes ...	118
... qui motivent des stratégies de croissance externe	119
Une mondialisation limitée	120
Vers des offres généralistes et intégrées	121
Forces, faiblesses, opportunités, menaces	126
Synthèse de l'offre française en production pour tiers de médicaments	127

Perspectives d'évolution à 2025	129
Comment les scénarios ont-ils été construits ?	129
Philosophie des scénarios	129
Classification des hypothèses.....	131
Description des scénarios.....	131
Analyse transversale des scénarios	131
Description du scénario tendanciel	135
Description du scénario optimiste	145
Description du scénario pessimiste.....	147
Enjeux et leviers d'action	151
 Plan d'action	 155
Philosophie générale du plan d'action	155
Présentation synthétique des dix actions.....	156
Analyse transversale	157
Actions offensives et actions défensives.....	157
Choix des actions prioritaires	157
Présentation des dix actions.....	159
Actions prioritaires	159
Actions de soutien.....	166
 Annexe 1 – Précisions sur la méthodologie de la phase 1.....	 175
Annexe 2 – Liste des sites et entreprises	179
Annexe 3 – Méthodologie de la phase quantitative.....	185
Représentativité des répondants (53 sites)	185
Estimation des agrégats économiques	186
Glossaire	191
Liste des illustrations	193
Liste des tableaux	196
Liste des personnes consultées dans le cadre de l'étude	197
Bibliographie selective.....	199

INTRODUCTION

Contexte et objectifs de l'étude

Avec un chiffre d'affaires de plus de 53 Md€ en 2015⁸, l'industrie pharmaceutique constitue l'un des piliers de l'économie française. Ses établissements emploient près de 100 000 personnes sur l'ensemble du territoire français. Par ailleurs, elle est très performante à l'export avec 26,9 Md€ de ventes de médicaments réalisées à l'international pour un excédent commercial de 7,7 Md€ en 2015⁹.

Au sein de l'industrie pharmaceutique française, la production constitue un maillon essentiel en termes d'emploi et d'activité, charnière entre la R & D et la commercialisation. Forte d'un tissu industriel historiquement dense aussi bien dans les médicaments que dans les vaccins, la production représente aujourd'hui plus de 40 % des emplois de l'industrie pharmaceutique alors que cette proportion s'élevait à 34 % en 2003. Par ailleurs, elle concentre près de la moitié des recrutements, orientés vers des compétences de plus en plus qualifiées¹⁰.

Ce maillon de la chaîne de la valeur a fortement évolué ces 30 dernières années avec le développement rapide de la production pour tiers¹¹. Pour une diversité de raisons (pressions sur les prix des médicaments, concentration sur la R & D, etc.), les laboratoires pharmaceutiques ont progressivement confié une partie de leur production et installations liées à des tiers spécialisés jusqu'à souvent devenir eux-mêmes des tiers en utilisant certaines de leurs propres capacités de production non mobilisées. La plupart des entreprises pharmaceutiques la mettent ainsi en œuvre pour la fabrication du principe actif du médicament et/ou sa formulation, à l'image des deux premiers laboratoires pharmaceutiques français Sanofi et Servier.

La France possède le potentiel pour se positionner parmi les *leaders* mondiaux de la production pour tiers avec un savoir-faire historique, des entreprises de dimension internationale et des PME dynamiques et innovantes. Elle doit pour cela relever un certain nombre de défis pour se démarquer dans un contexte concurrentiel toujours plus intense : s'adapter, d'une part, aux évolutions rapides du métier (nouvelles demandes en termes de produits, ouverture à de nouveaux services dans le développement, constitution d'offres intégrées...) ; d'autre part, créer les conditions nécessaires à une bonne compétitivité prix et hors-prix au niveau des infrastructures, réglementations ou encore formations.

Conduite entre novembre 2015 et octobre 2016, la présente étude vise à contribuer à la compétitivité de la production pour tiers en France en travaillant dans quatre directions :

- Renforcer la connaissance de ce modèle économique sur le territoire français en cartographiant et caractérisant (type de production, performance économique, etc.) les sites et entreprises concernés ;
- Replacer la production pour tiers sur le territoire français dans son contexte international en termes d'offre et de demande pour en identifier les principales forces « différenciantes » et enjeux rencontrés par ses acteurs ;
- Identifier les évolutions de l'activité à 2025 en cherchant à comprendre les mécanismes qui pourraient l'orienter vers un chemin favorable ou à l'inverse défavorable ;
- Construire un plan d'action opérationnel et réaliste pour soutenir l'activité.

L'étude s'inscrit ainsi plus largement dans une optique de maintien d'une production de médicaments forte et innovante sur le territoire français. Malgré un recul historique de ses effectifs de 0,31 % en 2014, la production résiste mieux que d'autres métiers à la baisse généralisée des emplois dans l'industrie pharmaceutique qui s'est traduite par la perte de près de 9 800 emplois depuis 2008¹². Sa dynamique économique peut être jugée préoccupante. Les investissements productifs ont chuté de 44 % entre 2011 et 2015, tandis que les producteurs de médicaments connaissent un vieillissement de leur portefeuille et

⁸ *Bilan économique 2016*, par Leem, 2016. Le périmètre est celui des entreprises du médicament, qui regroupent les activités de recherche, fabrication et commercialisation de médicaments à usage humain. Le chiffre d'affaires indiqué est celui des médicaments dits « en ville », par opposition aux médicaments vendus à l'hôpital inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

⁹ ITC – Trade Map.

¹⁰ *Bilan économique 2015*, par Leem, 2015.

¹¹ Sous cette appellation, ont été regroupées dans l'étude les prestations de fabrication de principes actifs pharmaceutiques ou de production pour tiers de médicaments réalisées par des tiers pour des laboratoires pharmaceutiques.

¹² *Baromètre de l'emploi 2015*, par Leem, 2015.

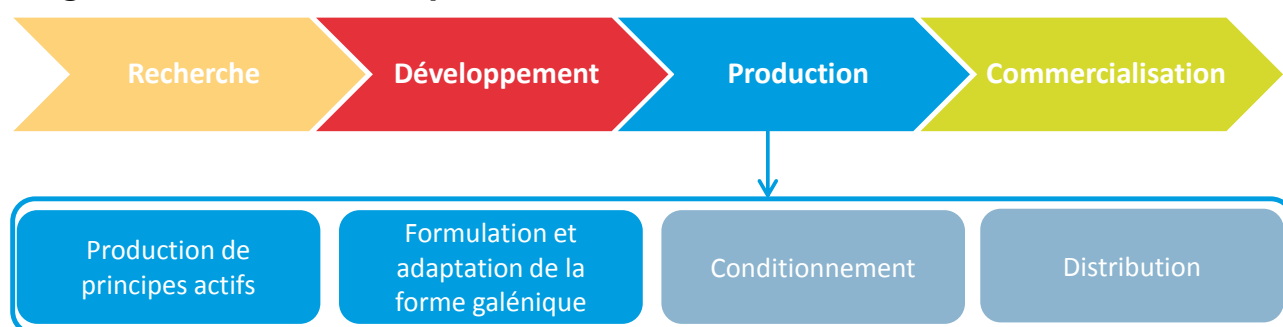
rencontrent des difficultés à capter des productions attractives¹³ comme les biotechnologies¹⁴. Par ailleurs, l'emploi recule dans les industries concernées, considérées dans leur ensemble. Selon les statistiques de l'Insee, en dix ans, l'industrie chimique a perdu 25 000 emplois et l'industrie pharmaceutique près de 9 000 emplois¹⁵.

En ligne avec les réflexions du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS), l'importance pour l'emploi et la sécurité sanitaire du pays d'une production française de médicaments peut ici être réaffirmée avec force.

Périmètre

L'étude est focalisée sur la production pharmaceutique, en particulier ses deux premières et principales étapes : la production de principes actifs¹⁶ et la formulation/adaptation de la forme galénique¹⁷.

Figure 1 - Maillons couverts par l'étude dans la chaîne du médicament (source : Alcimed)



Plus en détails, la production de principes actifs pharmaceutiques comprend les activités de synthèse biologique et chimique, de fermentation et d'extraction.

Celles relatives à la production de médicament sont la formulation (mélange du principe actif et de ses excipients) et l'adaptation de la forme galénique (aspect du médicament). Par ailleurs, les producteurs pour tiers de médicaments assurent généralement l'étape du conditionnement (protection directement en contact du médicament).

¹³ La présente étude cartographie les productions jugées « attractives » sur le marché mondial, *i.e.* avec un bon potentiel de croissance à horizon 2020 et une faible intensité concurrentielle (offre encore limitée).

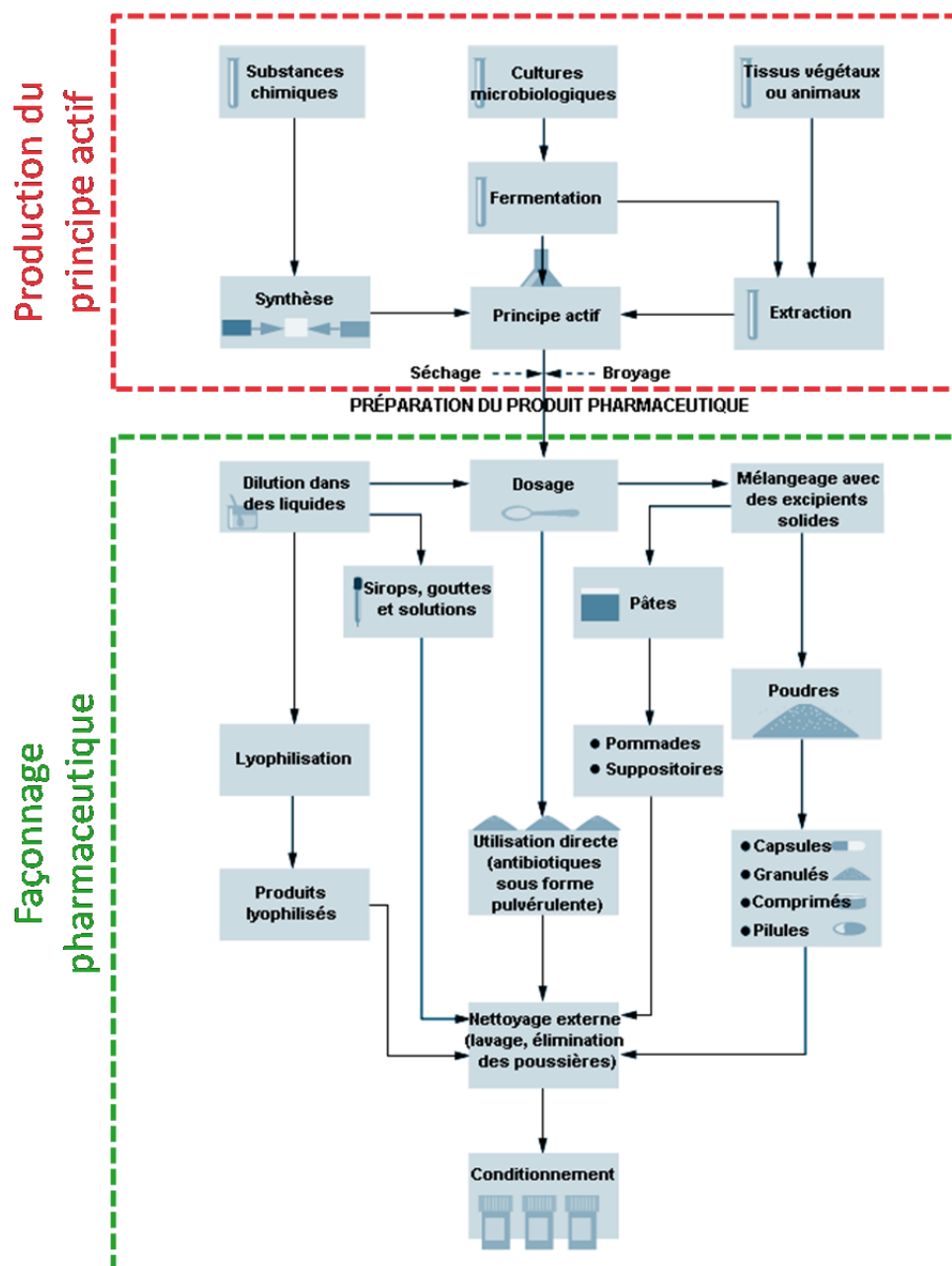
¹⁴ *Observatoire des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France*, par Arthur D. Little, 2014.

¹⁵ Base de données Insee – Périmètre : emplois salariés trimestriels de l'industrie chimique et de l'industrie pharmaceutique – du second semestre 2006 au second semestre 2016.

¹⁶ Le principe actif (ou substance active) est « l'élément porteur de la capacité de traitement ou de prévention recherchée. Il est une substance d'origine chimique ou d'origine naturelle, caractérisée par un mécanisme d'action précis dans l'organisme. » (Leem)

¹⁷ Dans l'économie de la filière du médicament, la production pour tiers de médicaments est une étape de la fabrication de produits pharmaceutiques. Au sens large, il inclut donc aussi bien les sous-traitants que les laboratoires pharmaceutiques produisant des médicaments pour leur propre compte. La définition juridique est plus stricte : le production pour tiers de médicaments correspond à la sous-traitance de la production d'un médicament par son exploitant à une entité tiers.

Figure 2 – Étapes de la production du principe actif et du médicament
(source : Alcimed à partir de *l'Industrie pharmaceutique* – Keith D.Tait)



Si l'étude apporte des éléments sur ces deux maillons dans leur globalité, le cœur de l'étude et des analyses porte sur **deux modèles de production externalisée qui ont gagné en importance ces 30 dernières années**¹⁸ :

- La **production pour tiers de principes actifs**, qui donne lieu à trois cas de figure :
 - o Le producteur produit des molécules tombées dans le domaine public (y compris des génériques) qu'il vend la plupart du temps « sur catalogue » à des tiers de la chaîne du médicament ;
 - o Le producteur produit pour un tiers la molécule d'un médicament princeps dans le cadre cette fois d'un contrat de sous-traitance permettant de garantir au tiers la propriété intellectuelle de sa molécule ;

¹⁸ Comme le précise sur son site internet l'association française A3P, regroupant 1 200 adhérents de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies, dans les années 1970, le recours par des laboratoires pharmaceutiques à des tiers pour la production reste encore occasionnel. Mais dès les années 1980, cette pratique se généralise lorsque ces laboratoires souhaitent multiplier le nombre de leurs produits sur le marché.

- o Il peut arriver plus rarement que la production pour un tiers d'une molécule tombée dans le domaine public s'effectue dans le cadre d'un contrat de sous-traitance, lorsque cette molécule est jugée stratégique par le tiers et qu'il souhaite donc en sécuriser l'approvisionnement.
- La **production pour tiers de médicaments**. Elle est principalement mise en œuvre par des producteurs de médicaments spécialisés dans la production pour des tiers (appelés « purs producteurs pour tiers de médicaments » dans le cadre de cette étude). Il peut l'être également, mais bien plus marginalement, par des laboratoires pharmaceutiques produisant également en propre. Quel que soit le cas de figure, la production pour tiers de médicaments est positionnée en aval des producteurs de principes actifs. Les producteurs pour tiers de médicaments pour tiers réalisent la production de médicaments pour le compte d'autres acteurs de la chaîne du médicament dans le cadre de contrats de sous-traitance.

Ces deux activités ont été regroupées dans le cadre de l'étude sous l'appellation générique de « production pour tiers ». Les entreprises la mettant en œuvre ont été appelés « producteurs pour tiers ».

La production pour tiers est opposée à la production « pour propre compte » ou « en propre ». Dans ce modèle, la molécule ou le médicament produit sont produits par le laboratoire pharmaceutique commercialisant le produit.

Avertissement : les analyses conduites sur la capacité installée en France pour les formes galéniques et les principes actifs s'appliquent strictement à la production pour tiers, périmètre de la présente étude. Les capacités de production en propre en sont donc exclues. Une situation de sous-capacité¹⁹ sur certains produits en production pour tiers ne signifie pas pour autant que la production dans son ensemble est dans cette situation. Cette situation est importante en termes de soutien à la filière. Si des capacités en production en propre venaient à être ouvertes à la production pour tiers sur des segments de marché en sous-capacité, l'offre pourrait ainsi remonter au niveau de la demande sans nécessiter d'investissements supplémentaires dans la production pour tiers existante.

En termes de périmètre géographique, l'état des lieux de la production porte sur les sites sur le territoire français (les DOM-TOM et la Corse n'ont pas été intégrés à l'analyse dans la mesure où ils n'hébergent pas de production de principes actifs ou de médicaments en volume significatif).

Méthodologie

Outils

Des sources diversifiées ont été consultées pour réunir les éléments quantitatifs et qualitatifs nécessaires pour garantir un bon niveau de précision et d'exhaustivité. Ces sources incluent :

- une **vaste étude documentaire** incluant à la fois des sources sur la production en France mais également au niveau mondial et dans d'autres pays ;
- les **recensements 2015 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)** qui ont permis d'avoir une liste exhaustive des sites de production sur le territoire français et certaines de leurs caractéristiques (nature de la production de substances actives, proportion en volume de l'activité de production de médicaments). Dans un souci de confidentialité, ces données n'ont pas été utilisées nominalement et ont été consolidées à l'échelle nationale ;
- une **enquête en ligne** conduite auprès des producteurs de principes actifs avec une activité pour tiers et des purs producteurs pour tiers de médicaments qui a permis d'analyser la dynamique de ces deux activités tant en termes de chiffre d'affaires que d'emploi ou de performance à l'export. 53 sites au total y ont répondu. Plusieurs données et dynamiques de la production de principes actifs et de médicaments ont été extrapolées à partir de cette enquête. Le cas échéant, la précision suivante : [enquête] a donc été apportée directement dans le texte pour éviter toute confusion ;
- un **travail statistique effectué avec l'appui de la DGE (Direction générale des entreprises)** à partir de données collectées par l'Insee. Ces travaux ont été réalisés sur la base d'une liste d'entreprises

¹⁹ L'outil de production est saturé (la charge équivaut à la capacité) et ne peut répondre à certaines demandes.

produisant pour des tiers des principes actifs et/ou des médicaments rentrant sous des codes produits Insee intégrés dans le périmètre d'étude. Ils ont permis :

- o de confirmer la représentativité de l'enquête en ligne menée auprès des producteurs pour tiers, aussi bien sur les activités de production de principes actifs que de médicaments ;
 - o de confirmer également les estimations de chiffre d'affaires réalisées sur les deux activités ;
 - o d'apporter des compléments de données sur les investissements, les marges et les exportations des entreprises permettant de quantifier certaines dynamiques qualitatives observées sur les deux activités.
- une **série de 45 entretiens qualitatifs** réalisés avec des fabricants français mais également des acteurs dans les trois pays approfondis dans le cadre du benchmark ;
 - un **atelier de travail organisé le 23 mai 2016** au sein des locaux du Leem et ayant réuni des industriels de la production de principes actifs et de médicaments, ainsi que des fédérations professionnelles.

Le Comité de pilotage de l'étude et Alcimed souhaitent remercier : l'ANSM, qui a permis l'ouverture de ses registres ; les directions régionales des entreprises, de la concurrence, de la consommation, du travail et de l'emploi (Dirccte), qui ont relayé l'enquête auprès des acteurs de leur territoire ; M. Maurice-Pierre PLANEL, président du Comité économique des produits de santé (CEPS), consulté dans le cadre de l'étude ; et l'ensemble des entreprises de la filière qui se sont impliquées dans le cadre de l'enquête et des entretiens.

Constitution de la liste des sites analysés

Un travail d'affinage a été réalisé sur les recensements transmis par l'ANSM de manière à constituer une **liste de sites cohérente avec le périmètre d'analyse retenu pour l'étude**.

Concernant la production de principes actifs, Alcimed a reçu le soutien du Sicos Biochimie pour affiner une liste initiale de 336 sites et 3061 références de produits recensés par l'ANSM. L'objectif de ce travail a été d'isoler dans un premier temps les sites avec une production industrielle de principes actifs pharmaceutiques de ceux avec une production très marginale, et dans un second temps les sites avec une activité de production pour tiers (vente à tiers et/ou sous-traitance) de ceux avec une production pour leur propre compte. En effet, la production pour tiers est spécifiquement étudiée dans la mesure où elle représente un mode de production devenu très important pour les entreprises de la production de principes actifs. La liste affinée comprend ainsi 90 sites de production, dont 77 avec une activité de production pour tiers de principes actifs pour la pharmacie.

La liste des sites avec une activité de production pour tiers de médicaments a été également affinée avec l'appui du Leem, de manière d'une part à y soustraire les sites avec une production à « l'échelle pilote », en particulier des sites de R & D de laboratoires pharmaceutiques, et d'autre part à isoler les sites de « pure production pour tiers de médicaments » qui interviennent principalement en tant que sous-traitants. Partant d'une liste initiale de 132 sites, 124 sites ont ainsi été retenus dans le périmètre d'analyse, dont 71 sites de pure production pour tiers de médicaments.

Pour de plus amples informations méthodologiques sur la phase 1 (enquête, estimation des chiffres d'affaires), une annexe méthodologique dédiée est disponible en annexe.

Segmentation des produits

Production de principes actifs

Les principes actifs regroupent des milliers de références au niveau mondial et leur segmentation au sein d'un système cohérent constitue un exercice complexe. Trois axes de segmentation peuvent être explorés.

⇒ ***Principes actifs chimiques et principes actifs biologiques***

Il convient de distinguer dans un premier temps les principes actifs chimiques et biologiques. Par principe actif biologique, on retiendra la définition réglementaire d'une substance biologique telle que présentée dans l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments :

« Un médicament biologique est un produit dont la substance est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et **dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.** »

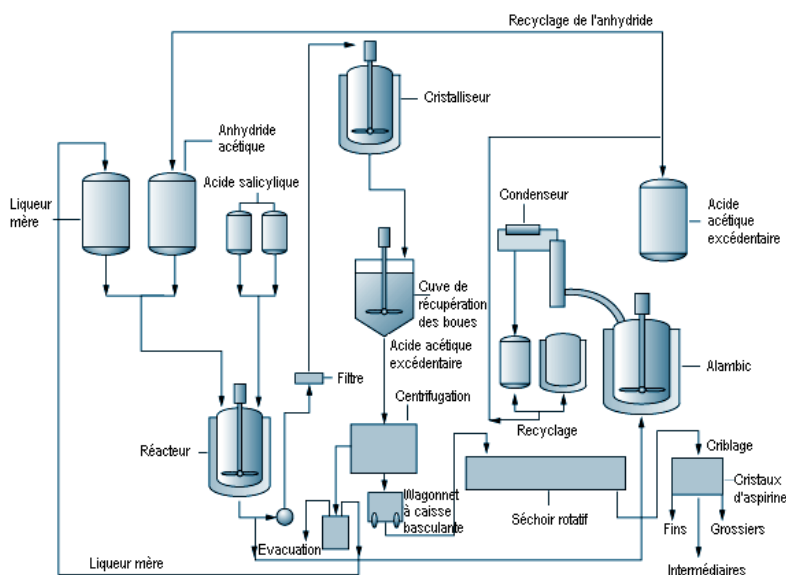
Toutes les substances actives de source biologique ne sont donc pas nécessairement considérées par la réglementation comme des « substances biologiques », leur classement comme tel reposant sur leurs spécificités en termes de contrôle qualité²⁰. Les antibiotiques ou les stéroïdes produits par fermentation sont, par exemple, considérés comme des substances chimiques alors qu'ils sont de source biologique. Il existe toutefois un point commun à toutes les substances de source biologique : elles constituent des macromolécules, d'un diamètre bien supérieur aux substances de source chimique. De ce fait, elles ne peuvent être produites au moyen de procédés classiques de synthèse chimique organique.

La production de principes actifs utilise en effet deux grands types de procédés : la synthèse chimique organique et les procédés de bioproduction, s'inscrivant dans le périmètre plus large des biotechnologies²¹.

La synthèse chimique organique est le procédé dominant, faisant appel à des produits chimiques et minéraux. Elle mobilise des technologies et équipements de la chimie fine. Elle consiste en une série de réactions chimiques réalisées dans des réacteurs polyvalents. En amont de la chaîne, la première étape est la fabrication de la matière de base (substances chimiques, enzymes, etc.). Ces matières de base sont transformées lors d'étapes successives donnant lieu à la production de produits chimiques appelés produits « intermédiaires ». Les produits obtenus sont isolés par extraction, cristallisation et filtration et les produits finis sont souvent séchés, broyés et mélangés. La dernière étape est la synthèse finale du principe actif brut, puis sa purification.

Le nombre d'étapes peut varier notamment selon la technicité de la molécule produite. Généralement, ces étapes sont de l'ordre de 10 à 20, avec une complexité technique croissante.

**Figure 3 – Schéma d'un processus de synthèse organique
(source : Environmental Protection Agency, 1993)**



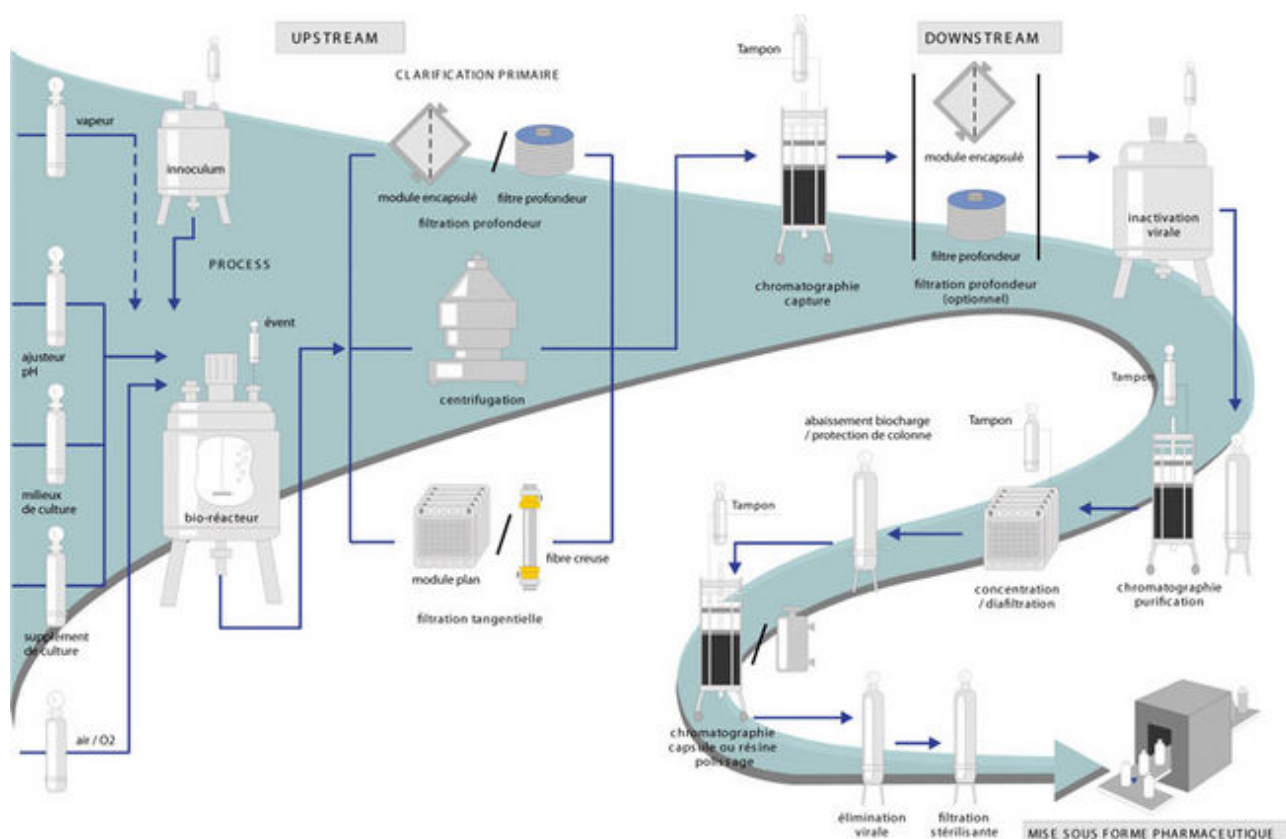
Les procédés de bioproduction permettent de manipuler les substances de source biologique, qu'elles soient considérées comme des substances biologiques ou chimiques dans la réglementation : protéines thérapeutiques, anticorps monoclonaux, vaccins, produits d'extraction biologique (protéines plasmatiques par exemple).

Il existe une grande diversité de procédés de bioproduction qui répondent à la diversité des substances d'origine biologique. Par ailleurs, les substances peuvent être produites par d'autres voies de production. Ainsi, la production de protéines thérapeutiques et d'anticorps monoclonaux peut être effectuée par culture de cellules animales (voir figure 4 ci-dessous), mais également en ayant recours à des animaux transgéniques ou des bactéries ou levures.

²⁰ En effet, les contrôles nécessaires à la vérification de la qualité des substances actives sont encadrés de manière plus stricte dans la réglementation.

²¹ L'OCDE définit les biotechnologies comme l'« application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composants, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services. »

Figure 4 – Schéma d'un processus de bioproduction par culture cellulaire
(source : Bio3, IMT Editions)



⇒ **Principes, génériques et bio-similaires**

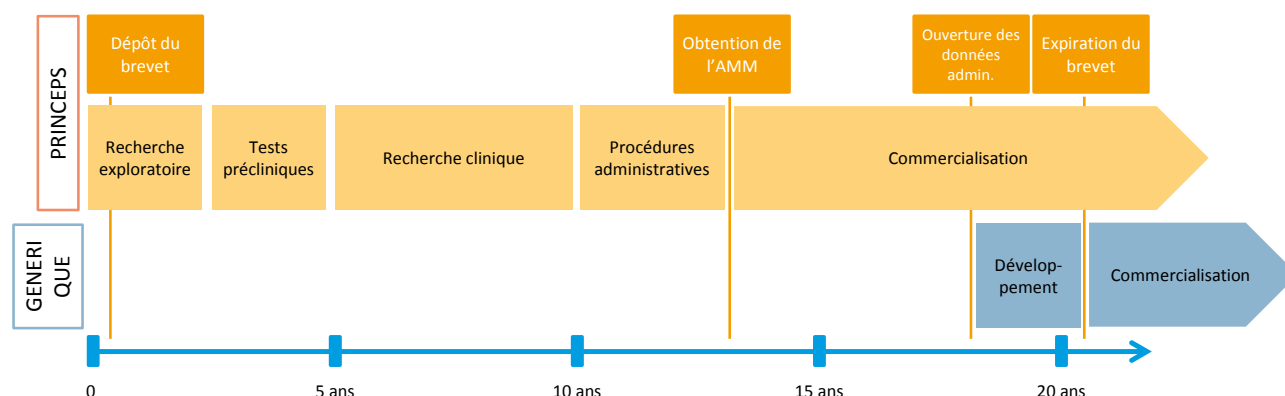
Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique réussit à identifier une nouvelle molécule prometteuse, il dépose un brevet d'une durée de vingt ans qui lui permet d'en garantir l'exclusivité d'utilisation. Un certificat complémentaire peut être délivré pour cinq années supplémentaires. Le médicament correspondant protégé par un brevet est appelé principes.

Le médicament générique peut être commercialisé à la levée du brevet de ce médicament principes. Le générique est défini par la loi française comme « *une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* »²². Il sera soumis aux mêmes normes de sécurité et d'efficacité.

Comme le principes, le médicament générique doit faire l'objet d'une demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités sanitaires. Il peut être préparé en amont, les données administratives d'un médicament tombant dans le domaine public huit ans après obtention de l'AMM, comme illustré sur le graphique ci-après :

²² Code de la Santé publique, L.5121-1.

Figure 5 – Vie d'un médicament princeps et de son générique
(source : Alcimed)



Il y a une différence de prix importante entre ces deux types de médicament. En effet, tenant compte de dépenses de R & D bien plus faibles que pour le princeps, les médicaments génériques sont mis sur le marché avec une décote de 60 % par rapport au prix fabricant hors taxe (PFHT ou prix industriel) du médicament qu'il imite.

Les biosimilaires diffèrent des génériques. Le syndicat des entreprises du médicament, le Leem, en donne une définition précise : les biosimilaires sont des « copies des biomédicaments ayant perdu leur brevet, fabriqués avec des cellules qui ne sont pas celles du fabricant du produit princeps : la substance active aura des similarités avec le produit de référence mais ne sera pas complètement équivalente. L'homologation est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, fondés sur des études précliniques et cliniques de phases I et III. Un biosimilaire n'est pas substituable au biomédicament de référence ».

⇒ **Principes actifs à haute activité**

La toxicité et l'activité²³ d'un principe actif sont souvent classées selon un système développé par SafeBridge Consultants. Sur cette grille à quatre niveaux, les principes actifs de catégorie 4 sont considérés comme « à haute activité ». Ils possèdent une toxicité aiguë, ont un taux d'absorption élevé et des effets génétiques notoires. De ce fait, leur production impose des contraintes spécifiques comme des équipements adéquats et une manipulation dans des conditions de sécurité maximales. Les médicaments anticancéreux cytotoxiques sont des exemples représentatifs de cette catégorie.

Avec la progression de leurs aires thérapeutiques d'application (oncologie, hormones, troubles musculo-squelettiques et rétinoïdes), leur utilisation progresse rapidement depuis plusieurs années. C'est pourquoi ces principes actifs ont été inclus dans les analyses conduites dans la présente étude.

En 2015, ils étaient issus à 75 % de la synthèse chimique et à 25 % des biotechnologies.

Les autres principes actifs rentrent dans les catégories 1, 2 et 3. La distinction au sein de l'étude n'a été effectuée que pour la catégorie 4, qui nécessitent des adaptations industrielles spécifiques.

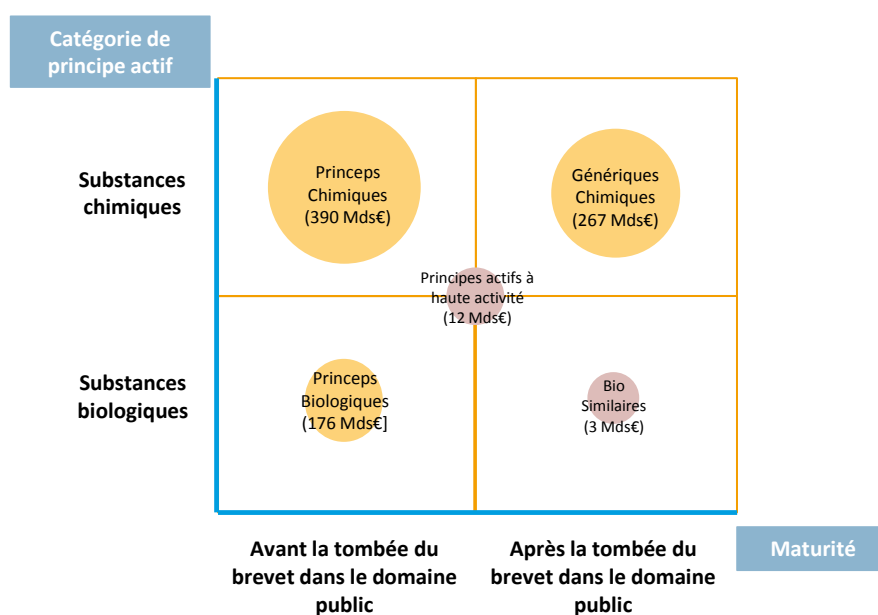
⇒ **Segmentation retenue**

Explorant ces trois axes, cinq segments de principes actifs ont été distingués pour les besoins de la présente étude. Le graphique ci-après présente ces cinq segments ainsi que leur importance en termes de marché en 2014²⁴ :

²³ En pharmacologie, l'activité mesure le volume de substance active nécessaire pour produire un effet donné. Les principes actifs à haute activité (exemples : fentanyl, alprazolam, risperidone) ont besoin d'une petite quantité pour produire un effet important.

²⁴ Données IMS Health.

Figure 6 – Typologie des segments de marché pour la production de principes actifs et marché mondial en 2014
(source : Alcimed sur la base de données IMS Health)



Production de médicaments

De même que la production de principes actifs, la production de médicaments peut regrouper une diversité de situations aussi bien au niveau de la maturité des médicaments formulés, des formes galéniques que des technologies utilisées.

Trois niveaux de maturité peuvent être distingués :

- les nouveaux médicaments princeps : ils correspondent à des médicaments princeps venant d'être commercialisés ;
- les princeps matures : ils correspondent à des médicaments dont le brevet est sur le point d'expirer et de tomber dans le domaine public ou dont le brevet a déjà expiré ;
- les médicaments génériques.

Cette distinction a été conservée au sein de l'étude lorsqu'elle s'avérait pertinente.

Une segmentation synthétique a été utilisée en parallèle pour classer les différents produits suivant principalement les formes galéniques. Cette segmentation est issue des travaux sur la production pharmaceutique en France du cabinet Roland Berger.

La liste des produits obtenue est la suivante :

- Formes solides orales :
 - o Comprimés
 - o Gélules
 - o Capsules molles
- Formes liquides :
 - o Sirops
 - o Flacons
 - o Ampoules
 - o Aérosols et sprays
 - o Flacons stériles
- Injectables
- Suppositoires
- Semi-solides (gel, crèmes, etc.)
- Unidoses ou *Blow-fill-seal* (BFS)

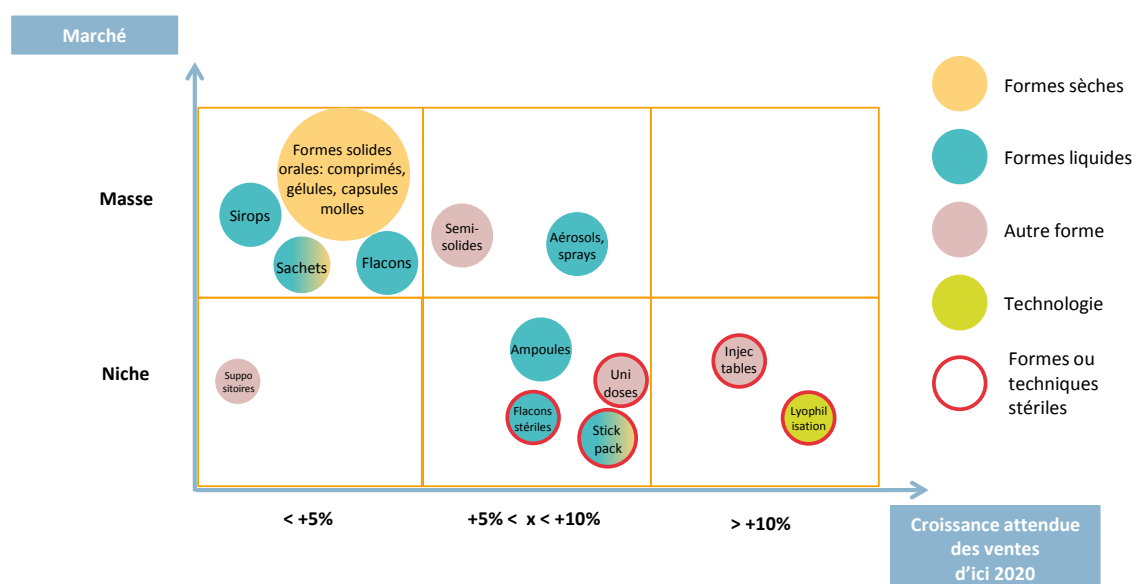
- Sachets
- Stick-packs solides et liquides
- Lyophilisation

Par ailleurs, plusieurs de ces formes représentent des « segments de niche », avec un volume de marché très faible par rapport à des segments de masse. Dans le cadre de la présente étude :

- Les produits pouvant être qualifiés « de masse » regroupent des produits avec une part des ventes estimée à plus de 5 % des ventes totales de médicaments :
 - o Les formes solides orales, qui représentent encore 60 % du portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments au niveau mondial. Elles représentaient 68,3 % des ventes de médicaments en France en 2013²⁵
 - o Trois formes liquides : les flacons, les aérosols/sprays et les sirops
 - o Les semi-solides
 - o Les sachets
- Les produits pouvant être qualifiés « de niche » regroupent les suivants :
 - o Ampoules
 - o Flacons stériles
 - o Injectables
 - o Suppositoires
 - o Unidoses
 - o Injectables
 - o Stick-packs solides et liquides
 - o Lyophilisation

En guise de résumé, le graphique suivant positionne les formes galéniques selon caractère de masse ou de niche et leur croissance attendue à 2020 :

Figure 7 – Typologie des segments de marché de la production de médicaments selon leur marché et la croissance de leurs ventes attendues à 2020
(source : Alcimed sur la base d'une consolidation de données bibliographiques²⁶)

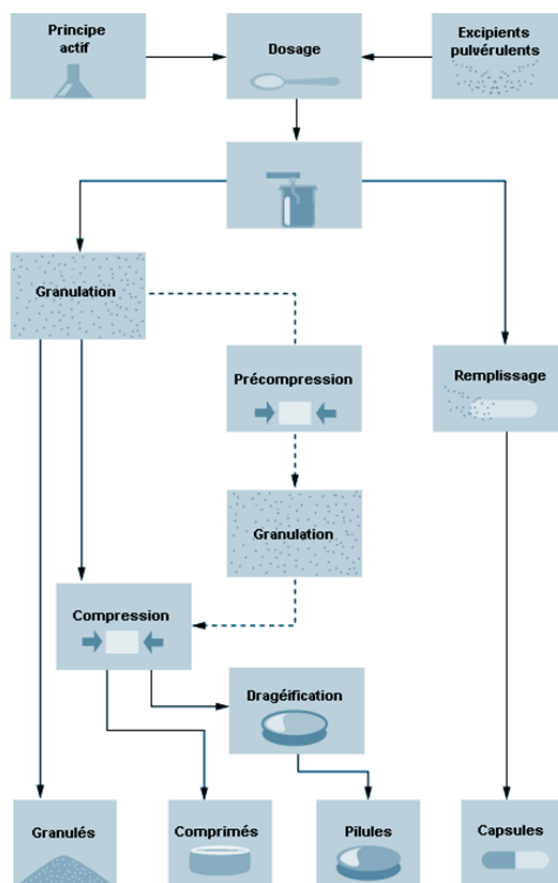


²⁵ Analyse des ventes de médicaments en France en 2013, par ANSM, 2014.

²⁶ Inhalation and Nasal Spray Generic Drugs Market - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2015 – 2023, par TransparencyMarketResearch, 2016 ; Global syrups market - Analysis, Technologies & Forecasts Report 2016-2020, par BusinessWire, 2016 ; Global Healthcare CMO Market: Trends & Opportunities (2015-2020), par Daedal Research, 2015 ; PharmTech.

Si le médicament résulte du mélange du principe actif avec des adjuvants (diluants, conservateurs, colorants, etc.), la formulation peut recouvrir des étapes assez différentes selon la forme galénique désirée. Pour les formes sèches, majoritaires sur le marché, les étapes sont les suivantes :

Figure 8 – Procédé de formulation d'une forme sèche
(source : *L'Industrie Pharmaceutique* – Keith D.Tait)



ÉTAT DES LIEUX SUR LE TERRITOIRE FRANÇAIS

La première partie de l'étude se penche sur la cartographie et les caractéristiques des sites de production de principes actifs et de médicaments sur le territoire français. Cet état des lieux se fonde principalement sur trois sources : le recensement 2015 des sites de production réalisé par l'Agence nationale de sécurité du médicament ; une enquête en ligne administrée auprès directement des sites avec production pour tiers de principes actifs ou de pure production pour tiers de médicaments entre décembre 2015 et février 2016 ; enfin, des recherches complémentaires sur les données économiques et de production des sites.

⇒ La France compte 92 sites de production de principes actifs et 128 sites de production de médicaments, avec 4 sites ayant les deux activités à l'échelle industrielle.

Au total, **210 sites** sont couverts par l'étude : 92 sites de production de principes actifs et 128 sites de production de médicaments. Ces sites sont opérés par 60 sociétés de production de principes actifs et 72 entreprises de production de médicaments. Ces totaux se décomposent comme suit :

Tableau 1 - Nombre d'entreprises et sites par activité étudiée en France en 2016
(source : Alcimed)

Modèle de vente	Nombre d'entreprises	Nombre de sites
1. PRODUCTION DE PRINCIPES ACTIFS	60²⁷	92
1a. Producteurs pour utilisation pour leur propre compte	5	13
1b. Producteurs - Plus de 80 % du CA réalisés par la production pour tiers	47	62
1c. Producteurs hybrides – Moins de 80 % du CA réalisés par la production pour tiers	10	17
2. PRODUCTION DE MÉDICAMENTS	72	128
2a. Producteurs de médicaments pour utilisation pour leur propre compte	37	57
2b. « Purs producteurs pour tiers de médicaments » majoritairement sous-traitants	35	71

En conformité avec le périmètre d'étude, les analyses ci-dessous se concentrent principalement sur les « nouveaux modèles » de vente que sont les 1b., 1c. et 2b. Ces modèles sont aujourd'hui dominants en termes de nombre de sites et d'entreprises et ouvrent par ailleurs de fortes perspectives à l'export, contrairement aux modèles de production en propre. Pour ces modèles « historiques » de la production pharmaceutique 1a. et 2a. des données économiques générales sont toutefois apportées.

⇒ Les activités de sous-traitance et de production pour tiers emploient 17 300 personnes et génèrent un chiffre d'affaires de 3,6 Md€ en 2014.

L'état des lieux révèle l'importance de ces nouveaux modèles en termes d'activités et d'emplois aujourd'hui pour la production pharmaceutique. En effet, ils représentaient en 2014 un effectif cumulé de plus de 17 300 personnes pour un chiffre d'affaires global de 3,6 Md€. Issues de l'enquête réalisée auprès des sites de production, les tendances économiques dressent le tableau de situations contrastées selon les activités et la taille des sites, tant sur le plan de la croissance que des stratégies de progression à l'export.

²⁷ Deux entreprises (Fareva et Axyntis) ont des sites du modèle 1b. et du modèle 1c., ce qui explique la différence entre l'addition du nombre de sites par modèle (62) et au total (60).

Production de principes actifs

⇒ Plus de 85 % des 92 sites de production de principes actifs français sont tournés vers la production pour tiers (vente à tiers et sous-traitance).

92 sites et 60 entreprises ont été identifiés comme ayant une activité de production de principes actifs en France. Les sites avec une activité de production pour tiers regroupent 79 sites (55 entreprises), dont 62 (47 entreprises) pour lesquels ce modèle de vente représente plus de 80 % de leur chiffre d'affaires. Répartis sur tout le territoire français, fortement tournés vers l'export, ils affichent des indicateurs économiques globalement positifs.

Lorsque cela était pertinent, l'analyse a été affinée selon la taille des sites, en distinguant :

- les sites de taille importante, avec un effectif supérieur à 250 personnes,
- les sites de taille intermédiaire, avec un effectif compris entre 100 et 250 personnes,
- les sites de petite taille, avec un effectif inférieur à 100 personnes.

Panorama économique général

⇒ La production pour tiers est un modèle en plein développement en raison du repositionnement de certains sites appartenant à des *leaders* de l'industrie pharmaceutique.

Trois modèles de vente différents peuvent être distingués pour les sites de production de principes actifs :

- Des sites détenus par des laboratoires pharmaceutiques et produisant essentiellement « pour leur propre compte » (modèle 1a), à l'image des deux sites de production de Merck Biopharma France (Calais et Meyzieu) qui produisent des principes actifs pour le groupe Merck. treize sites de production, détenus par sept entreprises, ont été identifiés comme tels dans le cadre de l'étude ;
- Des sites produisant en grande partie pour tiers (modèle 1b), ce modèle représentant plus de 80 % de leur chiffre d'affaires. Comme Euticals SAS à Bon Encontre ou les sites de production du groupe PCAS, la production est vendue « sur catalogue » ou dans le cadre de sous-traitance à des fabricants de médicament en France et à l'étranger. Ce modèle de vente concerne 62 sites (47 entreprises) ;
- Des sites avec une production hybride (modèle 1c), destinée en partie pour une fabrication de médicament intergroupe et en partie pour la production pour tiers. Les sites de Sanofi Chimie d'Aramon et de Saint-Aubin les Elbeuf écoulent ainsi entre 25 et 75 % de leur production auprès de groupes pharmaceutiques « tiers ». 17 sites ont été identifiés comme tels, représentant dix entreprises. ***Sauf mention contraire, les analyses qui suivent se concentrent sur les modèles 1b. et 1c., autrement dit les sites avec une activité de production pour tiers (77 sites de production au total).***

Historiquement, le premier modèle dominait l'industrie dans une logique de production intégrée de l'amont à l'aval de la chaîne de valeur. **Toutefois, le recours à des prestataires externes, y compris localisés sur le territoire français²⁸, s'est rapidement développé depuis le début des années 1980.** Ainsi, le deuxième modèle décrit plus haut représente aujourd'hui des volumes d'activité significatifs. La production de principes actifs principes en sous-traitance se développe notamment rapidement. Les laboratoires pharmaceutiques sont en effet de plus en plus enclins à contractualiser avec leurs fournisseurs, de manière à garantir la stabilité de leurs approvisionnements. Ce phénomène est détaillé dans la seconde partie de cette étude.

Le troisième modèle, hybride, s'est également développé. Il permet en effet aux laboratoires pharmaceutiques d'utiliser pour le compte de tiers un outil de production originellement tourné vers une production pour leur propre compte et potentiellement « sous-mobilisé » pendant le développement de nouvelles molécules. Il permet également aux tiers de bénéficier d'appareils de production bien établis, voire spécialisés, et conformes à des standards de qualité élevés²⁹. Exemple emblématique de cette évolution, le groupe Servier, qui représente 10 % des effectifs de chimie pharmaceutique en France, a annoncé début 2015 l'ouverture de son site de Bolbec (800 salariés) à la production pour tiers. Celle-ci pourrait représenter à terme 10 à 20 % de la production du site³⁰.

²⁸ Selon le journal spécialisé *Chimie Pharma Hebdo*, la Chine et l'Inde produisaient encore, en 2013, 80 % des substances actives utilisées par l'industrie américaine et européenne.

²⁹ « Servier, futur sous-traitant d'API », *Chimie Pharma Hebdo*, par Audrey FREEL, 16/03/2015.

³⁰ « Pour sauver ses usines françaises, Servier se diversifie dans la sous-traitance », *L'Usine Nouvelle*, par Gaëlle FLEITOUR, 22/01/2015.

⇒ Ces activités génèrent un chiffre d'affaires de 1,6 Md€ pour un effectif total estimé à 5 100 ETP en 2014.

Toutes activités confondues, les 55 entreprises représentant 79 sites de production sur le territoire français avec une activité de production pour tiers de principes actifs employaient près de **8 400 personnes en 2014³¹**. L'effectif dépendant directement de la production pour tiers de principes actifs au sein de ces 55 entreprises peut être estimé à **5 100 personnes** (cf. Annexe méthodologique pour de plus amples précisions). Cette activité génère un chiffre d'affaires cumulé estimé à **1,6 Md€**, soit un peu moins de 2 % du chiffre d'affaires de l'industrie chimique française tel qu'estimé par l'Union des industries chimiques en 2014 (82,4 Md€).

Les 47 entreprises (62 sites) essentiellement tournées vers la production pour tiers représenteraient à elles seules plus de 80 % de ce chiffre d'affaires (1,32 Md€) et plus de 90 % des emplois (4 700 personnes).

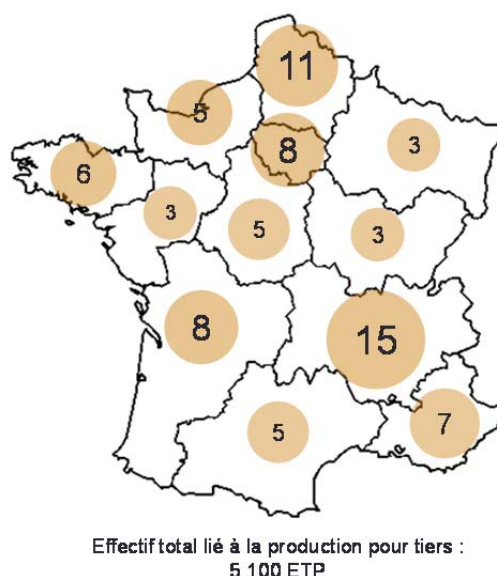
Un site « type » de chimie fine avec une activité de production pour tiers de principes actifs pour la pharmacie emploie donc 109 personnes. 65 d'entre elles sont directement employées par cette activité, qui génère en moyenne 20,8 M€ de chiffre d'affaires.

Les 13 sites de production « pour leur propre compte » employaient eux plus de 7 800 personnes en 2014, dont plus de 6 200 personnes pour le seul groupe Sanofi et plus de 5 500 pour Sanofi Pasteur. Ces sites étaient détenus par 5 groupes pharmaceutiques (Sanofi, Novartis, Merck, LFB, Pierre Fabre). Au total, les sites avec une production de principes actifs employaient donc plus de 16 200 personnes sur le territoire français en 2014.

⇒ Plus de 50 % des sites de production de principes actifs tournés vers la production pour tiers sont concentrés dans 4 régions françaises : Auvergne-Rhône-Alpes, Nord-Pas-de-Calais-Picardie, l'Île-de-France et Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes.

Quatre régions concentrent plus de 50 % des sites de production avec une activité de production pour tiers : Auvergne-Rhône-Alpes, Nord-Pas-de-Calais-Picardie, l'Île-de-France et Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes. Avec 14 sites de production, Auvergne-Rhône-Alpes concentre à elle-seule près de 20 % des sites.

Figure 9 – Répartition régionale des sites de production de principes actifs pour tiers en France en 2016 (source : Alcimed)

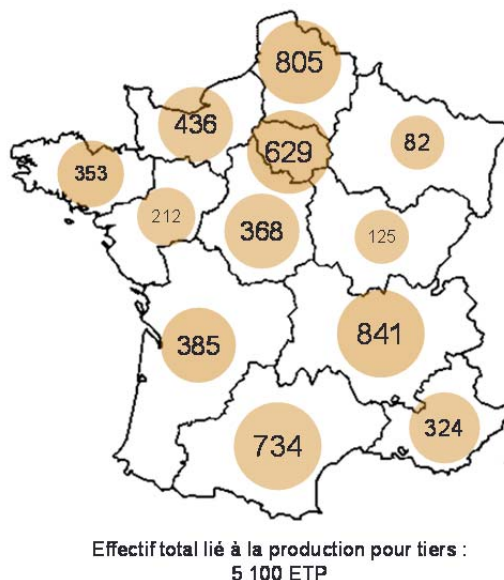


³¹ L'effectif du site Roquette de Lestrem (près de 3000 personnes) produit en quantité très marginale des principes actifs pharmaceutiques. Cet effectif a été soustrait pour garantir la précision de l'estimation réalisée.

⇒ Avec près de 150 ETP par site, la région Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées dispose des installations les plus importantes alors que l'Alsace-Lorraine-Champagne-Ardenne possède des sites de petite taille.

La cartographie change peu si l'on considère la répartition des effectifs liés à la production pour tiers de principes actifs. Seule évolution majeure : la région Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées gagne en importance et se positionne au troisième rang des régions françaises.

Figure 10 - Répartition régionale des effectifs liés à la production pour tiers de principes actifs en France en 2016 (source : Alcimed)

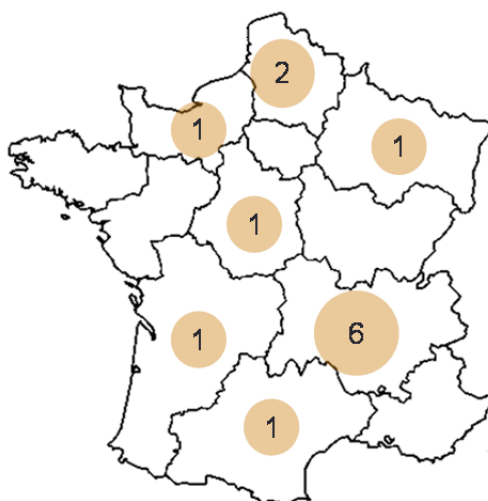


La région Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées accueille en effet des sites avec un effectif important (Sanofi, Pierre Fabre Médicament, Expansia), qui en font la première région en termes d'effectif moyen lié à la production pour tiers de principes actifs (cf. tableau ci-dessous), avec 147 employés. Au contraire, Aquitaine-Limousin-Poitou-Charentes dispose d'une majorité de sites de taille modeste (48). L'ensemble des autres régions ont un effectif moyen inférieur à 90 personnes.

La production pour tiers de principes actifs pour tiers génère donc de l'emploi dans l'ensemble des régions françaises. Avec un enjeu toutefois : certains sites de production s'inscrivent dans des bassins d'emploi peu développés dans l'industrie chimique, par exemple la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Ils peuvent alors y rencontrer des difficultés de recrutement.

Quant aux sites avec une production pour leur propre compte, près de la moitié d'entre eux sont localisés en région Rhône-Alpes, bassin historique de production pharmaceutique, avec la présence de Sanofi Genzyme et Pasteur, de l'Institut de recherche Pierre Fabre en immunologie et de Merck Santé :

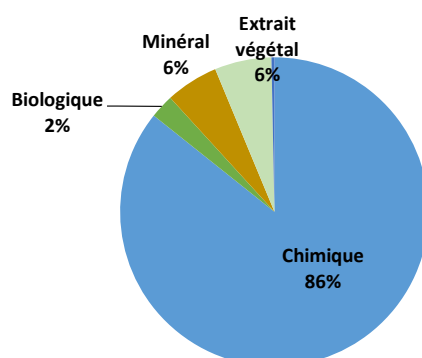
Figure 11 - Répartition régionale des sites de production de principes actifs pour leur propre compte en France en 2016 (source : Alcimed)



⇒ Plus de 85 % de la production française de principes actifs sont chimiques, loin devant les substances biologiques qui ne représentent que 2 % des références produites en France et un chiffre d'affaires en production pour tiers de seulement 50 M€. La production pour tiers de ces principes actifs chimiques représenterait entre 1,2 et 1,3 Md€, soit entre 75 % et 82 % du chiffre d'affaires de la production pour tiers de principes actifs.

Le tissu de production des sites avec production pour tiers est orienté largement **vers des principes actifs chimiques**, avec 38 entreprises positionnées essentiellement sur cette production. Le chiffre d'affaires cumulé en production pour tiers des sites essentiellement tournés vers la production de molécules chimiques s'élève ainsi à 1,2 Md€, soit 75 % du chiffre d'affaires de la production pour tiers dans son ensemble³². Les principes actifs chimiques représentent 86 % des références identifiées dans le cadre de l'étude (958 au total).

Figure 12 - Nature de la production des sites avec production pour tiers en France (source : Alcimed sur la base de données de l'ANSM)



Les principes actifs biologiques représentent encore une proportion marginale de la production nationale (2 %).

Par ailleurs, la faiblesse en production pour tiers sur ces principes actifs biologiques est flagrante. Cette activité se répartit sur six sites, soit moins de 10 % du total des sites de production sur le territoire français. Ces sites sont détenus par cinq entreprises. Plus encore, sur ces six sites, seulement quatre ont été identifiés comme ayant une activité pour tiers représentant plus de 80 % de leur chiffre d'affaires. Au total, ils représentent un chiffre d'affaires cumulé de seulement 50 M€ pour un effectif de 200 personnes.

³² Un point d'attention est à souligner. Ce chiffre d'affaires n'inclut pas celui des sites avec une production chimique mais également un autre type de production (biologique, minéral, extrait végétal). Le chiffre d'affaires de ces 5 sites s'élèverait à environ 100 M€. Autrement dit, le chiffre d'affaires de la production pour tiers de principes actifs issus de la synthèse chimique est compris entre 1,2 et 1,3 Md€.

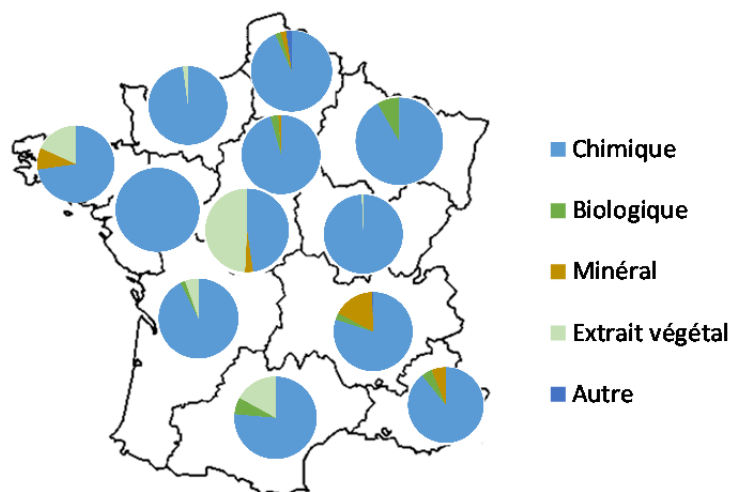
Il faut toutefois préciser que les treize sites produisant pour leur propre compte sont à l'inverse orientés majoritairement vers les principes actifs biologiques, avec neuf sites appartenant à Sanofi (Genzyme et Pasteur), LFB et Merck. Ces sites incluent des infrastructures de premier plan.

Autrement dit, si l'activité de production pour tiers est faible sur le biologique, les capacités de l'outil de production sont importantes.

En nombre de références, la production de molécules biologiques est concentrée dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées.

La carte suivante donne la répartition des tissus de production régionaux :

Figure 13 - Tissus régionaux de production de principes actifs hors sites de production pour leur propre compte
(source : Alcimed sur la base de données de l'ANSM)

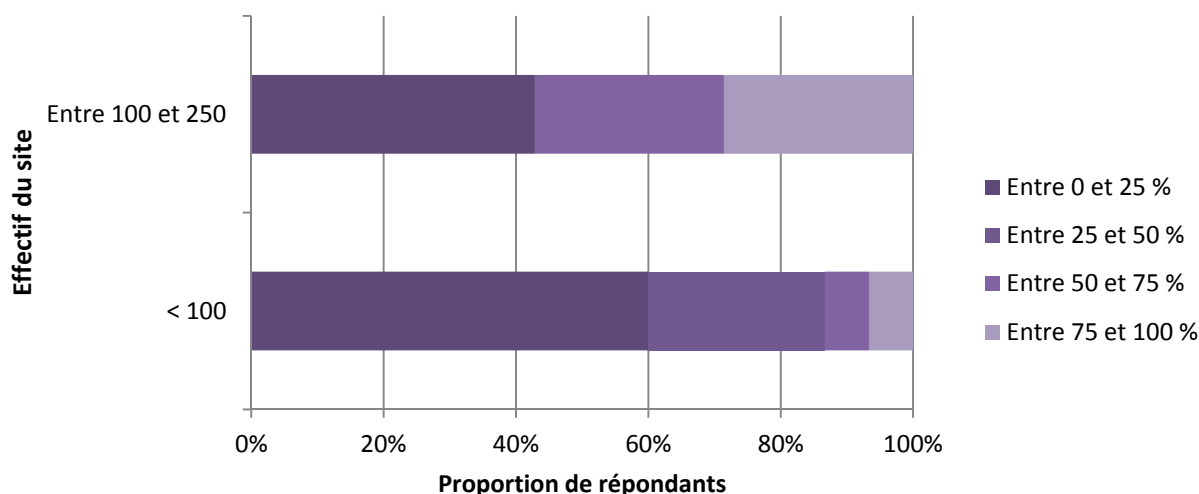


Certaines régions ont un profil qui se démarque. Ainsi, la région Centre a une proportion importante de références d'extraits végétaux. Elle accueille en effet le site de l'entreprise Indena à Tours, spécialisé dans ce type de production. La présence à Grenoble du site d'Eras Labo, entreprise spécialisée dans les principes actifs d'origine minérale, explique la forte proportion de ces références en Auvergne-Rhône-Alpes. Par ailleurs, cette dernière région accueille deux sites de biotechnologies (Groupe Sanofi) et apparaît comme la première région de France dans ce domaine.

⇒ Les sites les plus importants disposent d'un chiffre d'affaires concentré autour de quelques produits majeurs alors que les sites de taille plus modeste possèdent des revenus plus diversifiés.

Les sites ont globalement une production diversifiée, dans la mesure où ils produisent en moyenne **douze principes actifs différents**. Pour plus de la moitié des sites avec un effectif supérieur à 100 personnes, les trois premiers produits en production pour tiers représentent cependant entre 50 et 100 % de leur chiffre d'affaires [enquête].

Figure 14 - Part des trois premiers produits dans le chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs pour tiers selon la taille du site
(source : enquête en ligne / n = 24)

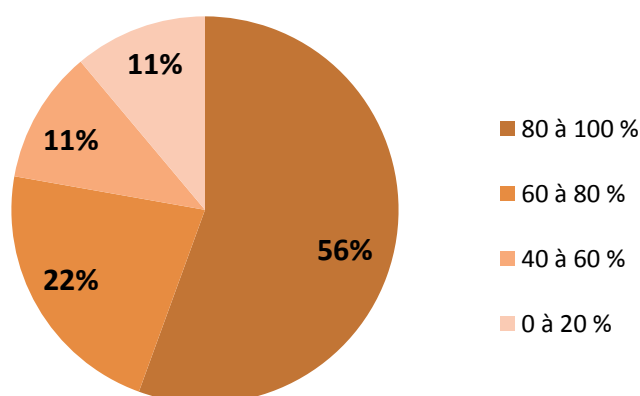


Si le nombre de références est élevé, un petit nombre d'entre elles représentent donc l'essentiel des ventes. Ce constat ne s'applique pas pour les petits sites de production : seulement 15 % d'entre eux ont entre 50 et 100 % de leur chiffre d'affaires concentré sur leurs trois premiers produits.

⇒ Les sites de production de principes actifs pour un tiers sont largement tournés vers l'export, près de 90 % des sites réalisant plus de 40 % de leur chiffre d'affaires hors de France.

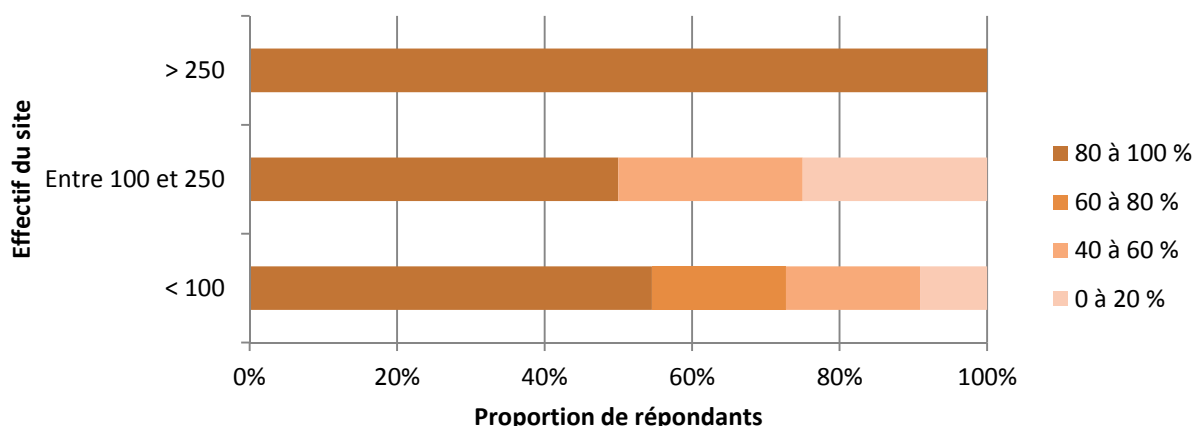
La vente de cette production est principalement réalisée à l'international. L'enquête conduite auprès des producteurs révèle que l'export représente pour près de 80 % d'entre eux entre 60 et 100 % de leur chiffre d'affaires de production pour tiers. Pour 56 % d'entre eux, cette proportion s'élève même au-dessus de 80 %.

Figure 15 - Part de l'export dans la production de principes actifs pour tiers
(source : enquête en ligne / n = 27)



Si l'export est important quelle que soit la taille des sites, **deux situations peuvent être distinguées** : des gros sites, qui réalisent entre 80 et 100 % de leurs ventes à l'international, et des sites de taille intermédiaire ou de petite taille pour lesquels la proportion est davantage comprise entre 50 et 75 % [enquête].

Figure 16 - Part de l'export dans le chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs pour tiers selon la taille des sites
(source : enquête en ligne / n = 19)



Deux constats issus de l'enquête permettent de montrer le caractère résolument international - et plus encore mondialisé – du marché de la production pour tiers de principes actifs.

D'une part, il peut être noté que des ventes majoritairement orientées vers l'international peuvent caractériser aussi bien des *leaders* du secteur que des petites et moyennes entreprises. Autrement dit, l'export n'est pas réservé aux grandes entreprises. Contrairement à d'autres industries, l'internationalisation des petites et moyennes entreprises ne constituerait donc pas un enjeu.

Toujours selon l'enquête, les États-Unis apparaissent comme le premier pays de destination des ventes (dix occurrences³³). Viennent ensuite l'Allemagne (8), l'Irlande (7) et le Japon (4). Les États-Unis sont également la première cible commerciale des producteurs dans les trois prochaines années, ainsi que la Chine, en cohérence avec le développement d'un marché local fort, comme cela est décrit dans la partie relative à l'analyse du marché mondial.

Enfin, les données produites sur la période 2010-2013 par la DGE confirment l'importance de l'export pour la production de principes actifs, au niveau cette fois des entreprises. En effet, l'export représenterait 50 % d'une entreprise produisant pour tiers des principes actifs.

⇒ **Caractérisé par un tissu éclaté d'entreprise, la production de principes actifs dispose tout de même de quelques *leaders* tels que Sanofi Chimie, Axyntis et PCAS possédant plus de quatre sites en France.**

Les 77 sites de production avec une activité de production pour tiers sont détenus par 58 entreprises, soit une moyenne de 1,4 site par entreprise. L'industrie se caractérise donc par sa diversité de sites et son éclatement.

Dix groupes sont multisites et représentent 33 sites au total :

³³ La question posée était la suivante : « Quels sont vos 3 principaux partenaires commerciaux à l'étranger (pays) ? »

Tableau 2 – Principales entreprises dans la production de principes actifs pour tiers en France (source : Alcimed)

Entreprise	Nombre de sites avec production pour tiers de principes actifs	Nationalité
SANOFI CHIMIE	7	Française
AXYNTIS	5	Franco-japonaise
PCAS	4	Française
NOVASEP	4	Française
ISOCHEM	3	Française
FAREVA	3	Française
NOVACAP	2	Française
SERVIER	2	Française
MINAKEM	2	Française
EUTICALS	2	Italienne

Avec plus de 600 M€ réalisés dans la production pour tiers, les trois premiers d'entre eux concentrent près de **40 % du chiffre d'affaires de la production pour tiers de principes actifs** et **31 % des effectifs**. L'industrie se concentre donc en partie autour de ces acteurs clés.

Toutefois, ces entreprises dépassent rarement les 500 salariés en France. Deux des entreprises ci-dessus entrent dans la catégorie des petites et moyennes entreprises (effectif < 250 ETP). La production est encore assurée majoritairement par des PME.

Peu de mouvements peuvent être constatés entre les entreprises. Parmi ceux récents, l'annonce de rachat du site de production du groupe 3M à Pithiviers par le groupe Axyntis peut toutefois être notée en août 2016.

Dynamiques de la production pour tiers

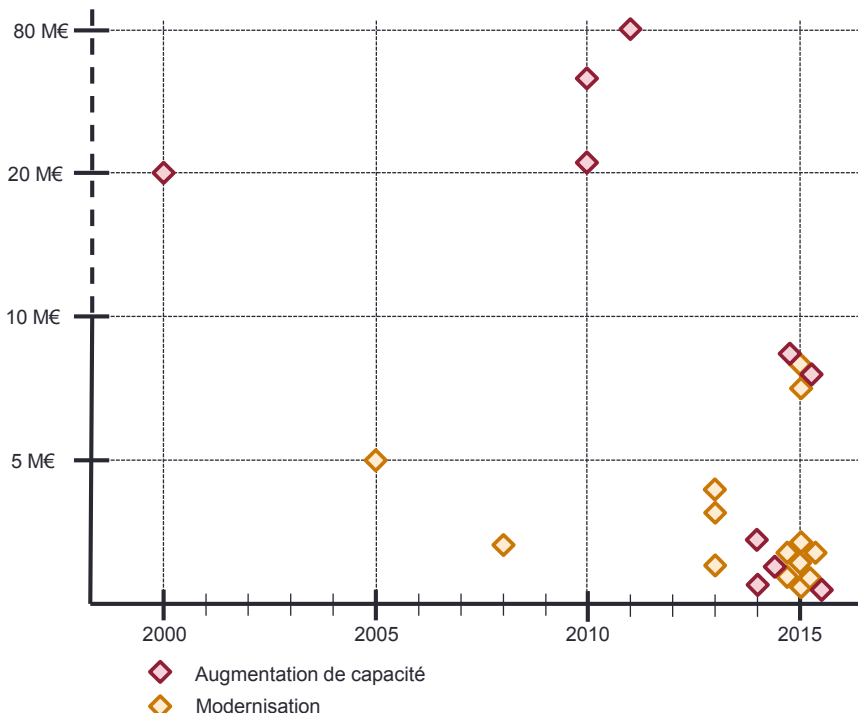
L'enquête réalisée auprès des producteurs de principes actifs éclaire les tendances à l'œuvre dans la production de principes actifs pour tiers. **Les indicateurs de croissance ou d'embauche sont globalement positifs, même si les investissements apparaissent en demi-teinte.** Ils viennent appuyer la tendance de fond de **relocalisation depuis l'Asie** de certaines productions stratégiques de principes actifs sur le territoire français constatée dans le diagnostic de compétitivité de la production de principes réalisée dans les parties suivantes de l'étude³⁴.

⇒ **L'activité de production pour tiers est en croissance constante depuis plusieurs années et ses acteurs investissent régulièrement dans leurs outils de production.**

La plupart des producteurs de principes actifs pour tiers ont **investi** dans leur outil de production entre 2013 et 2015 [enquête]. Ces investissements correspondraient généralement à des volumes inférieurs à 5 M€ et visent avant tout à moderniser l'outil de production (investissement dans une nouvelle technologie, mise en conformité réglementaire), même si les investissements ont pu être plus importants. Six sites ont également investi ces deux dernières années pour augmenter leur capacité de production, dans des volumes inférieurs à 10 M€.

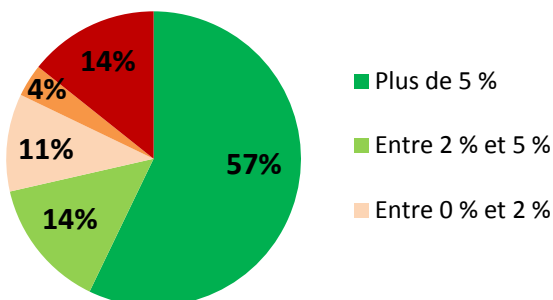
³⁴ Ces deux pays représentaient encore 80 % des principes actifs produits au niveau mondial en 2013.

Figure 17 - Volume et année du dernier investissement d'ampleur des sites répondants de production de principes actifs pour tiers
(source : enquête en ligne / n = 28)



La dynamique de croissance de la production pour tiers est **également positive**, plus de la moitié des sites répondants à l'enquête ont connu une croissance supérieure à 5 % ces deux dernières années [enquête].

Figure 18 - Croissance de l'activité de production pour tiers de principes actifs des répondants ces 2 dernières années (source : enquête en ligne / n = 29)



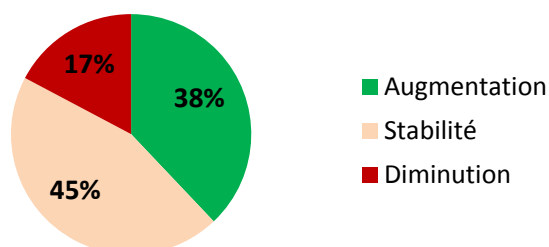
Moins de 20 % des sites ont à l'inverse connu une **décroissance de leur chiffre d'affaires de production pour tiers**. Une analyse croisée en fait ressortir deux caractéristiques communes : ces sites sont de petite taille (effectif < 100 personnes) et leur dernier investissement significatif pour la modernisation ou l'extension de leur outil de production remonte à plus de cinq ans [enquête].

Sur la base de l'enquête, aucun lien direct ne peut être constaté entre la performance économique et la nature de la production. Si 80 % des sites ayant connu une décroissance de la production pour tiers ont une production de principes actifs issus de synthèse chimique, la plupart des sites en croissance sont également positionnés sur ce type de production.

⇒ La progression du chiffre d'affaires s'est peu concrétisée par de nouvelles embauches, 62 % des entreprises du secteur voyant leurs effectifs stagner ou diminuer entre 2013 et 2015.

La dynamique en termes d'embauches est plus mitigée que celle de la croissance du chiffre d'affaires [enquête]. Si l'effectif de près de 45 % des sites a stagné ces deux dernières années, il a progressé pour 38 % d'entre eux.

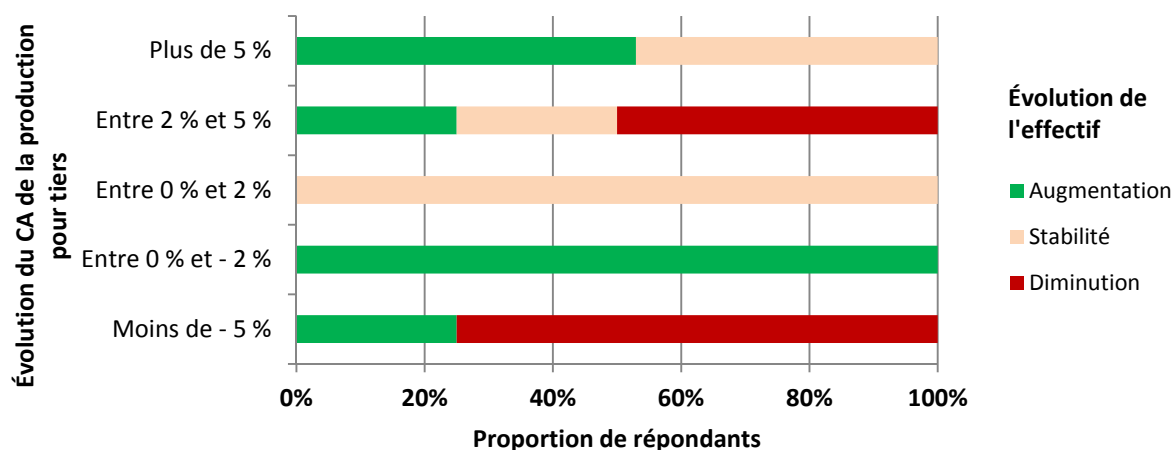
Figure 19 - Évolution de l'effectif des sites avec production de principes actifs pour tiers ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 29)



Depuis deux ans, c'est donc une dynamique de stabilité voire de légère hausse au niveau de l'emploi qui peut être constatée dans la production de principes actifs pour tiers. Cette dynamique s'avère en ligne avec les années précédentes. Ainsi, la DGE indiquait une légère hausse de 120 emplois sur la période 2010 et 2013. Par ailleurs, les estimations réalisées par le site spécialisé IndustriePharma pour l'ensemble de la chimie fine pharmaceutique, incluant la production de principes actifs et d'intermédiaires chimiques³⁵, s'élevait autour de 9 000 employés en 2011 comme en 2013³⁶.

On constate une **absence de corrélation entre une croissance forte du chiffre d'affaires et des embauches** [enquête]. La moitié des sites avec une croissance supérieure à 5 % de leur activité de production pour tiers ont vu leur effectif augmenter ces deux dernières années. Cette proportion est supérieure à 20 % pour les sites ayant connu une décroissance de leur chiffre d'affaires.

Figure 20 - Croissance de la production pour tiers de principes actifs et embauche ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 29)



Ainsi, **les sites en croissance n'ont pas nécessairement plus embauché que les sites dans une situation économique plus délicate**, à tout le moins en termes de chiffre d'affaires de l'activité de production pour tiers. Cette élasticité faible constatée entre la croissance et l'emploi interpelle.

³⁵ Les intermédiaires chimiques sont les produits chimiques transformés rentrant dans le processus de production de principes actifs.

³⁶ « 59 sites* de chimie fine pharmaceutique en France », IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/10/2011 ; « 63 sites* de chimie fine pharmaceutique en France », IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/09/2013.

Elle pourrait être expliquée en partie par une augmentation probable (quoique difficilement chiffrable) de la productivité par tête. Deux facteurs laissent en effet envisager une augmentation de la productivité par tête pour les producteurs de principes actifs pour tiers³⁷ :

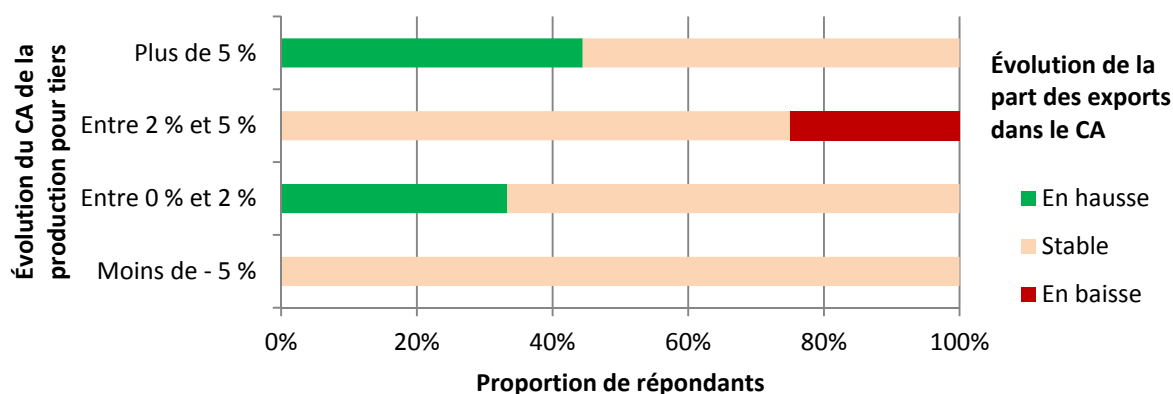
- Les stratégies de rationalisation des moyens de production engagées ces dernières années par les entreprises. Cette dynamique de rationalisation pourrait être tangible sur la période 2010-2013 si l'on considère les données produites par la DGE. En effet, au niveau des entreprises, leur effectif moyen est passé de 247 ETP à 215 ETP. Il est toutefois possible que cette diminution puisse être imputée à l'entrée sur le marché d'entreprises de taille inférieure à 247 personnes – quatre nouveaux entrants sont également recensés sur cette période.
- La modernisation des sites engagée suite au durcissement des réglementations HSE et qualité ces dernières années.

Or, selon la loi empirique formulée par l'économiste Arthur Okun dans les années 1960³⁸, l'augmentation de la productivité par tête est un facteur limitant les embauches, l'amélioration de l'efficacité de l'effectif existant permettant de compenser pour tout ou partie le besoin en main-d'œuvre généré par un surplus d'activité. L'augmentation de la productivité par tête aurait pu donc avoir pour effet une stagnation de l'emploi. Il faut préciser qu'une diversité d'autres facteurs aurait pu également rentrer en compte : confiance limitée des producteurs de principes actifs après une décennie 2000-2010 marquée par les délocalisations vers l'Asie, marché du travail peu flexible, inflation normative, spécificités des soutiens au niveau territorial, etc.³⁹

⇒ La hausse du CA des entreprises est principalement portée par une croissance du CA à l'export, en particulier pour les sites réalisant déjà plus de 60 % de leur CA à l'étranger mais disposant encore d'une marge de progression.

Parmi ces sites en croissance, **ceux avec la plus forte progression de leur chiffre d'affaires ont vu leurs parts à l'export progresser pour près de la moitié d'entre eux** [enquête]. Toutefois, cette performance s'inscrit dans une dynamique globale de stabilité des parts à l'export, où la croissance apparaît peu corrélée avec le dynamisme des ventes à l'international, dans la mesure où plus de 30 % des sites avec une faible croissance (entre 0 et 2 %) ont également vu la proportion de leurs ventes à l'international progresser.

Figure 21 - Évolution du CA et progression des parts à l'export ces deux dernières années pour la production pour tiers de principes actifs (source : enquête en ligne / n = 17)



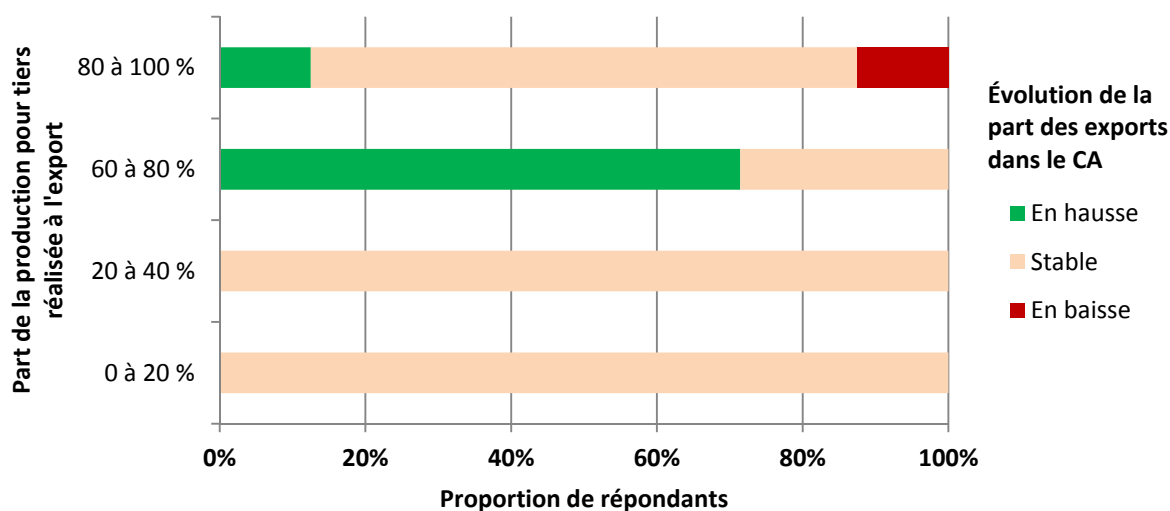
Par ailleurs, la plupart des sites ayant vu leurs parts à l'export progresser ces deux dernières années **réalisaient déjà entre 60 et 80 % de leur activité de vente à l'étranger** [enquête]. Au-delà de 80 %, autant de sites ont vu leurs parts progresser que diminuer (13 % des répondants), et celles-ci sont restées stables pour la plupart d'entre eux (74 %). **Les sites progressant à l'export ont donc déjà une clientèle majoritairement étrangère, même s'ils conservent encore des clients français, disposant de marges de progression significatives pour leur activité internationale.**

³⁷ Ces facteurs sont décrits dans le diagnostic de compétitivité de la production pour tiers de principes actifs réalisée à la suite de l'état des lieux.

³⁸ *Potential GNP, its measurement and significance*, par Arthur M. Okun, 1962.

³⁹ Ces facteurs sont exposés dans le diagnostic de compétitivité réalisé à la suite de cet état des lieux.

Figure 22 - Importance des ventes à l'international et dynamisme des parts à l'export pour la production pour tiers de principes actifs (source : enquête en ligne / n = 18)

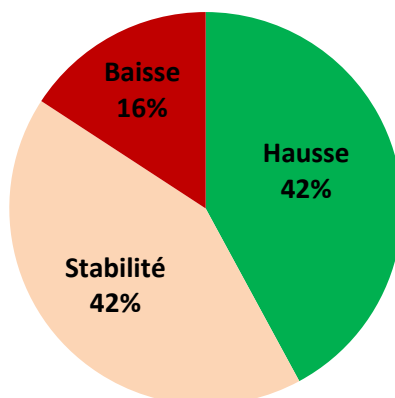


Ainsi, une bonne croissance du chiffre d'affaires semble corrélée avec une **proportion significative des ventes réalisées à l'export**, et plus encore, une **progression de ces parts ces deux dernières années**.

⇒ Après plusieurs années de croissance, les producteurs de principes actifs entrevoient un **ralentissement de leur activité dans les deux prochaines années**.

Les perspectives de croissance à court terme pour la production pour tiers sont **en demi-teinte** avec près de 60 % des répondants qui attendent une diminution ou une stabilité de leur chiffre d'affaires en 2016 [enquête].

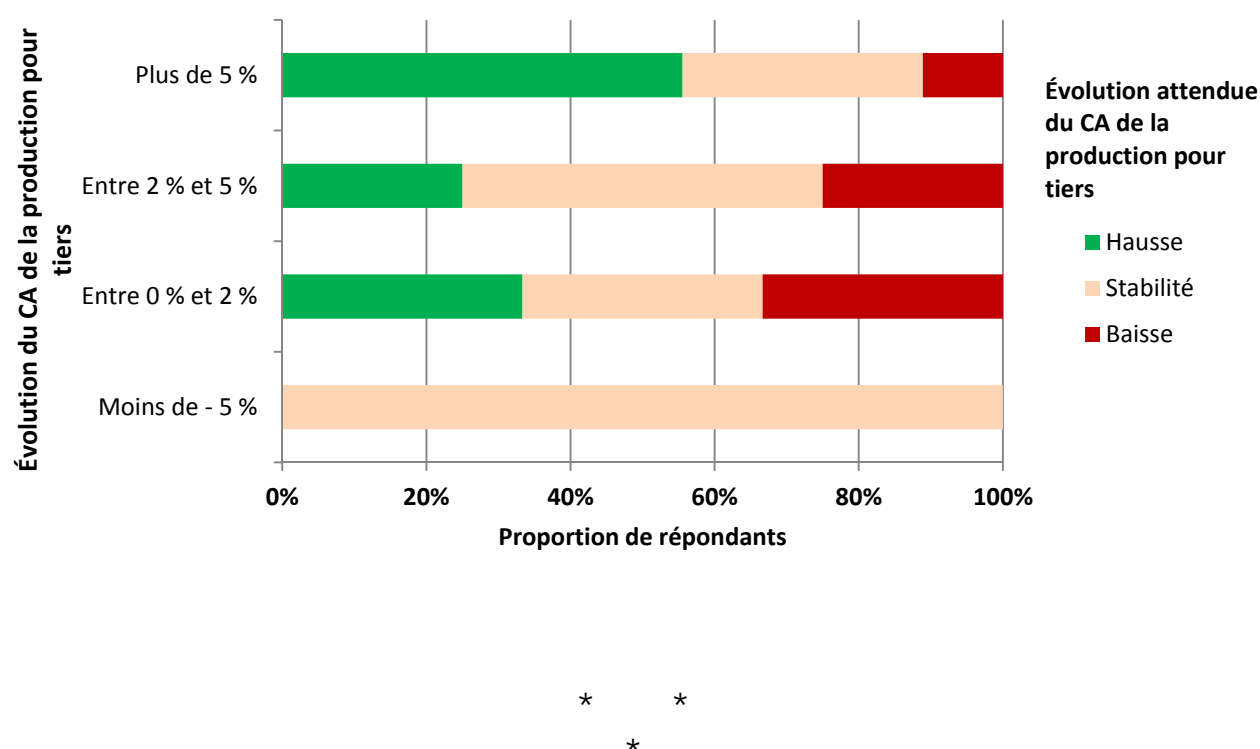
Figure 23 - Perspectives de croissance de la production pour tiers de principes actifs pour 2016 (source : enquête en ligne / n = 17)



Aucune corrélation ne peut être constatée selon la taille des entreprises. Ainsi, les perspectives sont favorables aussi bien pour certains *leaders* du secteur que des PME. Et inversement, une stabilité ou une baisse du chiffre d'affaires sont attendues pour des entreprises de toute taille.

En revanche, les sites avec de bonnes perspectives de croissance ont pour la plupart d'entre eux vu une **progression de leur chiffre d'affaires de production pour tiers ces deux dernières années** [enquête]. Cette progression a même été supérieure à 5 % pour plus de 70 % d'entre eux. Cette corrélation pourrait être interprétée comme un **signe de relative stabilité**, voire solidité de ces sites de production.

Figure 24 - Perspectives de croissance et progression du CA ces 2 dernières années dans la production pour tiers de principes actifs (source : enquête en ligne / n = 18)



Représentant un chiffre d'affaires de 1,6 Md€ et plus de 5 000 emplois en 2014, la production pour tiers de principes actifs créée de l'activité sur tout le territoire métropolitain. Elle est assurée par un tissu morcelé de 55 entreprises (79 sites de production), constitué d'une majorité de PME et quelques ETI avec toutefois un effectif souvent inférieur à 500 ETP.

Par ailleurs, d'après l'enquête, elle apparaît comme une activité en croissance, une dynamique en cohérence avec les mouvements de rapatriement de la production de l'Asie vers l'Europe engagés ces dernières années dans le secteur. Depuis cinq ans, l'emploi semble avoir connu une relative stabilité.

Avec la majorité de ses clients à l'étranger, elle paraît déjà bien positionnée pour capter des marchés internationaux dans les années à venir, notamment nord-américains et émergents (Chine, Brésil, etc.).

La prédominance de la synthèse chimique dans son tissu de production donne toutefois l'image d'une industrie encore peu préparée pour capter la demande d'un marché des biomédicaments en pleine croissance ($\pm 10\%$ par an au niveau mondial)⁴⁰.

⁴⁰ Biomédicaments en France, état des lieux 2014, par Leem, septembre 2014.

Production pour tiers de médicaments

La production de médicaments couvre **128 sites sur le territoire français**, dont **71 de « pure production pour tiers de médicaments » gérés par 35 entreprises**. Ces derniers représentent un effectif et un volume d'activités conséquents, avec des caractéristiques et dynamiques financières variables selon la taille des sites. De manière générale, l'activité affiche des indicateurs plus contrastés que la production de principes actifs [enquête].

Lorsque cela était pertinent, l'analyse a été affinée selon la taille des sites, en distinguant :

- les sites de taille importante, avec un effectif supérieur à 250 personnes ;
- les sites de taille intermédiaire, avec un effectif compris entre 100 et 250 personnes ;
- les sites de petite taille, avec un effectif inférieur à 100 personnes.

Panorama économique général

⇒ Dans la production pour tiers de médicaments, la sous-traitance se développe rapidement, portée par le désengagement d'une partie de l'industrie pharmaceutique et le rachat de leurs sites par des acteurs spécialisés.

Deux modèles principaux de production de médicaments peuvent être distingués :

- Les **sites de laboratoires pharmaceutiques produisant principalement pour leur propre compte** (57 sites identifiés) (modèle 2a). Parmi eux, dix sites sont dédiés à 100 % à la production de médicaments, les 47 autres sites ayant d'autres activités en parallèle de leur activité de formulation (conditionnement secondaire, chimie fine, cosmétique, etc.). Ces 53 sites sont gérés par 35 entreprises ;
- Les **« purs producteurs pour tiers de médicaments »** (modèle 2b), dont la production pour tiers de médicaments représente l'essentiel de leur activité et qui interviennent en tant que sous-traitants pour le compte de laboratoires pharmaceutiques. Sur le territoire français, 71 sites de production sont concernés, gérés par 35 entreprises. ***Sauf mention contraire, les analyses développées dans le cadre de cet état des lieux se concentrent sur ce modèle de production 2b.***

Le site de Bertin Pharma à Artigues-près-Bordeaux constitue une exception à ces deux modèles, dans la mesure où la production de médicaments ne représente qu'une de ses activités et que le site intervient essentiellement en tant que sous-traitant.

Comme la sous-traitance de production de principes actifs, le modèle des « purs producteurs pour tiers de médicaments » s'est **rapidement développé depuis le début des années 1980**, en rachetant en particulier les sites de production de grands laboratoires pharmaceutiques. Entre 1999 et 2014, 30 sites ont ainsi cédés à des sous-traitants⁴¹. Les données ci-dessous montrent l'importance économique aujourd'hui acquise par ces purs producteurs pour tiers de médicaments.

⇒ En 2014, les activités de sous-traitance dans la production pour tiers de médicaments emploient plus de 12 000 personnes, au sein de 35 entreprises, et génèrent un chiffre d'affaires de près de 2 Md€.

Au total, en 2014, les 35 entreprises de pure production pour tiers de médicaments employaient **12 014⁴² personnes sur le territoire français**. Leur chiffre d'affaires s'élevait à **2 Md€**. À titre de comparaison, ce chiffre d'affaires avait été estimé à 1,9 Md€ en 2013 par L'Usine Nouvelle⁴³.

Une entreprise moyenne de production pour tiers de médicaments emploie donc **342 personnes** pour un chiffre d'affaires de **57 M€**. Un site moyen de pure production pour tiers de médicaments emploie **169 personnes⁴⁴**, pour un chiffre d'affaires annuel de **28 M€⁴⁵**.

⁴¹ « Les producteurs pour tiers de médicaments au chevet de la pharmacie », *L'Usine Nouvelle*, par Gaëlle FLEITOUR, 06/02/2014.

⁴² Estimation réalisée sur la base de l'effectif pharmaceutique des sites, produit par l'ANSM.

⁴³ *Ibid.*

⁴⁴ *Ibid.*

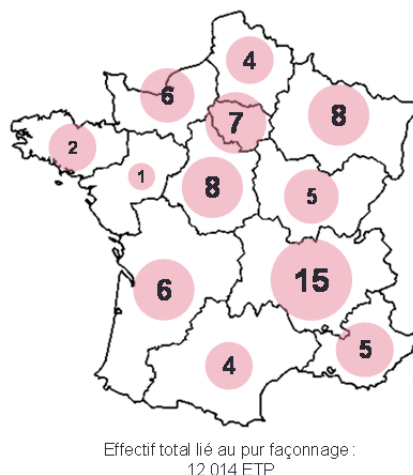
⁴⁵ Estimation réalisée sur la base des chiffres d'affaires des purs producteurs pour tiers de médicaments dans le périmètre d'étude, consolidés sur la base des données publiques disponibles et des informations directement communiquées par les entreprises dans le cadre de l'étude (enquête, entretiens qualitatifs).

Au total, les sites ayant une activité de production pour tiers de médicaments (même minimale) emploient environ **30 000 personnes** sur le territoire.⁴⁶

⇒ Les régions Centre, Alsace-Lorraine-Champagne-Ardenne, Île-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes concentrent plus de la moitié des sites de production pour tiers de médicaments et des effectifs associés.

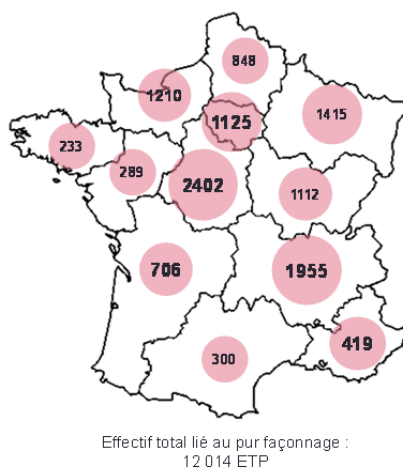
Les régions Auvergne-Rhône-Alpes, Centre-Val de Loire, Grand Est et Île-de-France accueillent à elles quatre plus de la moitié des sites de production pour tiers de médicaments. Comme pour la production de principes actifs, Auvergne-Rhône-Alpes accueille le plus grand nombre de sites (15).

Figure 25 – Répartition régionale des sites de production pour tiers de médicaments en France en 2016 (source : Alcimed)



En considérant les effectifs des sites, les quatre régions principales restent en tête même si la Normandie apparaît également comme une région de première importance pour la production pour tiers de médicaments, avec 1 210 employés. Par ailleurs, avec 2 402 employés dans la production pour tiers de médicaments, la région Centre-Val de Loire arrive en tête, suivie par Auvergne-Rhône-Alpes et Grand Est.

Figure 26 - Répartition régionale des effectifs de production pour tiers de médicaments en France en 2016 (source : Alcimed)



Si l'on considère l'effectif moyen d'un site dans les différentes régions, il apparaît que la région Centre a l'effectif moyen le plus élevé et accueille principalement des sites de taille conséquente, à l'inverse de régions comme le Languedoc-Roussillon-Midi-Pyrénées ou Provence-Alpes-Côte d'Azur dont les sites disposent respectivement de 75 et 82 ETP en moyenne.

⁴⁶ Estimation réalisée sur la base de l'effectif pharmaceutique des sites, produit par l'ANSM.

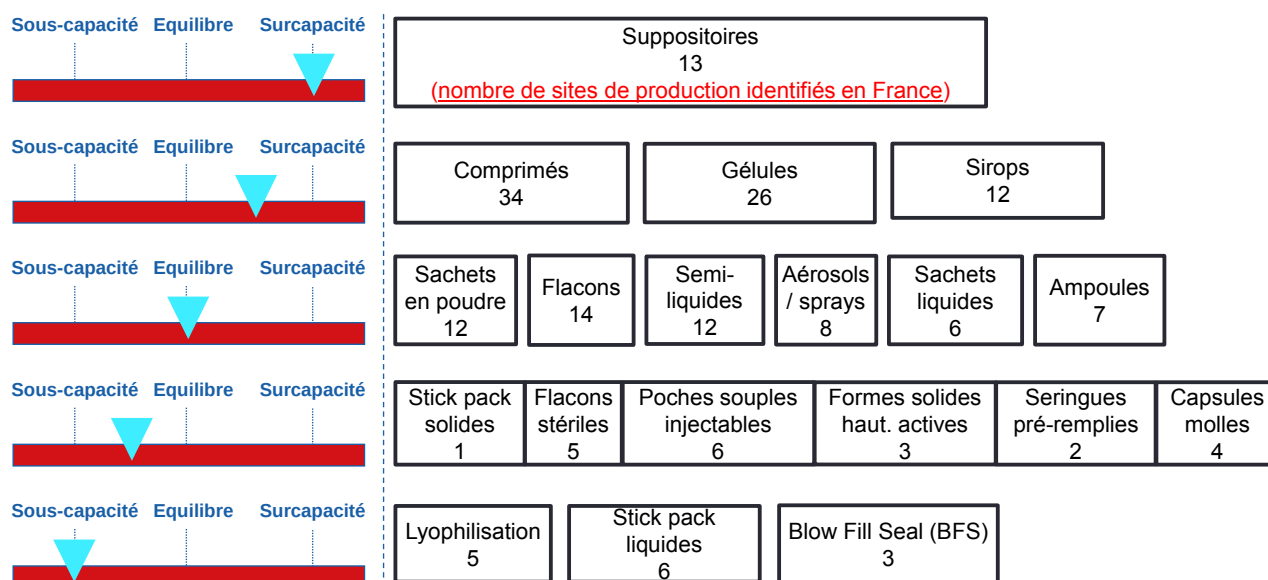
⇒ La production des purs producteurs pour tiers de médicaments est majoritairement orientée vers des formes galéniques solides orales.

La production des purs producteurs pour tiers de médicaments est historiquement et majoritairement orientée vers des formes solides orales (comprimés, gélules) ainsi que les suppositoires et plusieurs formes liquides jugées moyennement attractives dans l'analyse du marché mondial réalisée dans la partie suivante (sirops, flacons, ampoules, aérosols-sprays). L'outil de production est en « sur-capacité »⁴⁷, la capacité installée étant supérieure à la demande et entraînant des lignes de production non saturées.

À l'inverse, peu de sites production pour tiers de médicaments sont positionnés sur les formes galéniques jugées attractives (unidoses, flacons stériles, stick pack, injectables, lyophilisation, semi-solides). Sur ces produits, l'analyse entre les capacités de production disponibles et leur taux de remplissage met ainsi en lumière une situation de « sous-capacité » où l'outil de production est saturé (la charge équivaut à la capacité) et de ne peut répondre à certaines demandes.

La figure ci-dessous positionne chacun des produits sur cet équilibre charge-capacité :

Figure 27 - Capacité de la production pour tiers de médicaments et formes galéniques (Source : Alcimed et Roland Berger/formes galéniques compilées par Alcimed pour 65 sites de production)



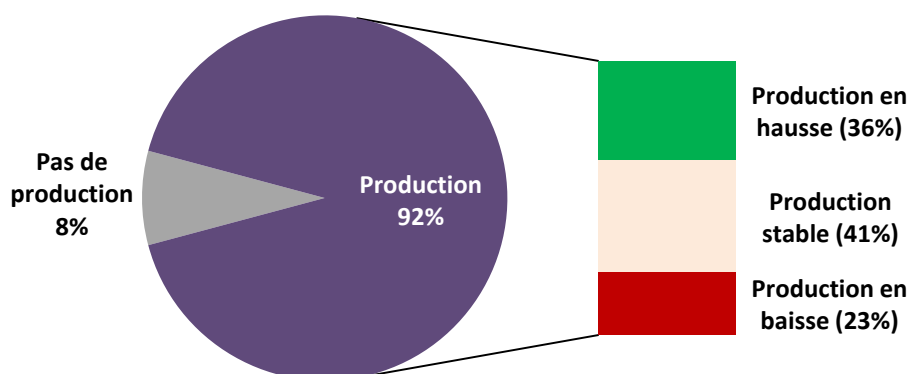
Rappelons que cette analyse s'applique strictement à la production pour tiers, périmètre de la présente étude. Les capacités de production en propre en sont donc exclues. Les situations de sous-capacité sur certains produits en production pour tiers ne signifient pas pour autant que la production dans son ensemble est dans cette situation.

⇒ Les volumes de princeps et de génériques seraient en progression, tirés par les gros sites de production, contribuant à une croissance organique du secteur.

L'enquête conduite auprès des purs producteurs pour tiers de médicaments révèle par ailleurs que plus de **90% des sites de production ont une production de princeps**. Plus précisément, sur ces sites, 36 % d'entre eux ont vu leur production progresser ces deux dernières années quand plus de 60 % des sites l'ont vu stagner ou diminuer.

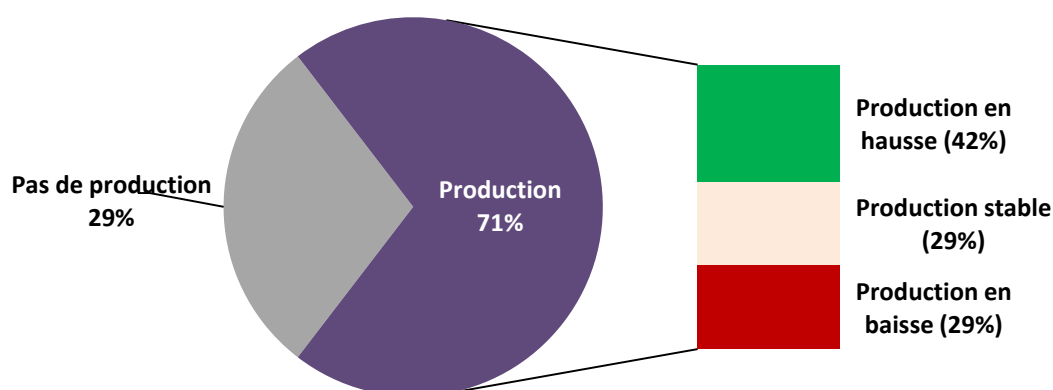
⁴⁷ L'analyse de la sous-capacité de l'outil de production des producteurs pour tiers de médicaments français a été réalisée par le cabinet Roland Berger, pour le compte du Leem.

Figure 28 - Production de princeps pour tiers (source : enquête en ligne / n = 24)



Avec 71 % des sites, le nombre de sites de production de génériques est inférieur à celui des princeps [enquête]. De même, la production dans son ensemble a stagné ou diminué pour la majorité des sites de production, même si plus de 40% d'entre eux ont vu leur production progresser.

Figure 29 - Production de génériques pour tiers (source : enquête en ligne / n = 24)



Enfin, les sites ayant vu leur production progresser ont une taille moyenne bien plus importante. Pour les princeps, celle-ci est de 261 ETP contre 168 ETP pour les sites ayant vu leur production diminuer. Pour les génériques, le même ordre de grandeur peut être constaté avec 234 ETP contre 128 ETP.

Que peut-il en être conclu ? Premièrement, que les volumes produits devraient être en hausse pour l'ensemble de la production pour tiers de médicaments depuis deux ans, malgré seulement 36 % et 42 % des sites ayant vu leur production progresser pour respectivement les princeps et les génériques.

La croissance du chiffre d'affaires du secteur est donc fondée en partie sur une croissance organique, même si la croissance externe est également une composante forte de la production pour tiers de médicaments comme le montrent les mouvements d'acquisition depuis 2009⁴⁸ :

⁴⁸ La croissance organique peut être définie par l'augmentation du chiffre d'affaires d'une industrie dans un périmètre fixe de sociétés. Elle s'oppose à la croissance externe, qui consiste à augmenter le chiffre d'affaires par l'acquisition d'autres entreprises.

Tableau 3 – Principales acquisitions réalisées par des purs producteurs pour tiers de médicaments depuis 2009 en France (source : Alcimed)

Pur producteur pour tiers de médicament	Site concerné par l'acquisition	Année
Amatsigroup	Site de Saint-Augustin (Pierre Fabre – développement analytique)	2015
Delpharm	Site de Quétigny (Sanofi)	2015
Recipharm	Site de Kaysersberg (Alcon)	2015
Recipharm	Site de Pessac (Flamel)	2014
Fareva	Site d'Amboise (Pfizer)	2013
Delpharm	Site de Lyon (Pfizer)	2013
Synerlab	Acquisition de Lyofal (Salon-de-Provence)	2012
Delpharm	Site de Gaillard (Bayer)	2012
Delpharm	Site d'Huningue (Novartis)	2011
Cenexi	Site d'Osny (Osny pharma)	2011
Synerlab	Acquisition de Pharmaster (Erstein)	2010
Unither	Site de Colomiers (Sanofi)	2009
Famar	Site d'Orléans la Source (Johnson and Johnson)	2009
Recipharm	Site de Fontaine-Lès-Dijon (Laboratoires Fournier)	2009

Par ailleurs, les sites qui « s'en sortent mieux » et captent des volumes de production sont proches de 250 ETP en termes d'effectif. Or, du retour des industriels rencontrés dans le cadre de l'étude, cette taille est généralement considérée comme la plus pertinente pour une activité de production pour tiers de médicaments : elle permet en effet d'assurer des volumes de production suffisants pour amortir les coûts fixes, tout en conservant l'agilité nécessaire pour répondre de manière réactive aux demandes des clients.

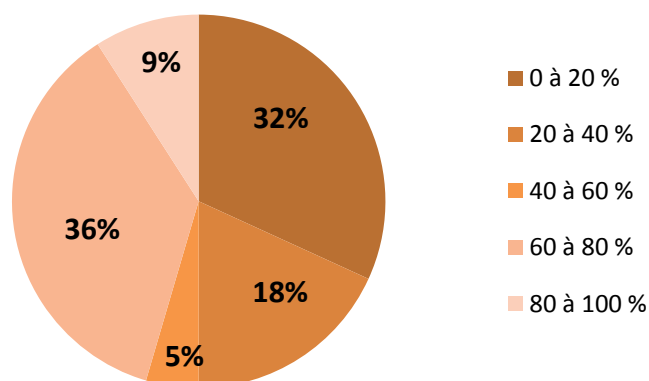
Le renforcement des petits sites pour leur permettre d'atteindre cette taille apparaît donc comme en enjeu de premier plan. Cela passe par des investissements d'augmentation de capacité. Or, comme cela est décrit dans les enjeux de la production dans l'analyse transversale, la première étape est avant tout de capter de nouvelles demandes pour que ces nouvelles capacités puissent être mobilisées.

⇒ **Les sites de taille importante réalisent en moyenne plus de 60 % de leur chiffre d'affaires à l'export alors que les sites de taille modeste sont principalement tournés vers le marché intérieur.**

Par rapport aux principes actifs, la production pour tiers de médicaments est moins tournée vers l'international. L'enquête réalisée auprès des purs producteurs pour tiers de médicaments montre que 50 % des sites réalisent **moins de 40 % de leur chiffre d'affaires à l'export**. Les données consolidées par la DGE confirment cette caractéristique : 32 % de la production pour tiers de médicaments pour tiers seraient ainsi réalisés à l'export en valeur en 2013.

Celui-ci apparaît toutefois clé pour plus de 45 % des sites, qui réalisent plus de 60 % de leur chiffre d'affaires à l'international.

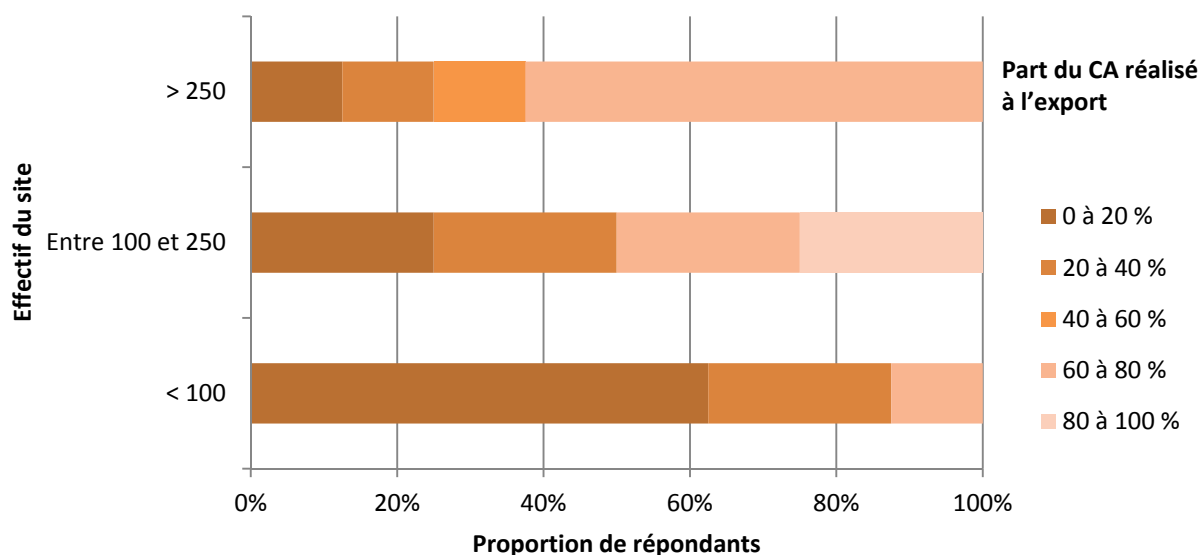
Figure 30 - Part du chiffre d'affaires réalisée à l'export dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24)



Deux profils se démarquent donc assez nettement : **des sites tournés vers le marché local** (0 à 40 % des ventes à l'export) et **d'autres vers l'international** (60 à 100 % des ventes à l'export).

Cette bipolarisation est particulièrement bien illustrée par les sites de taille intermédiaire (entre 100 et 250 employés), qui correspondent pour moitié à chacun de ces profils [enquête]. Les petits sites, avec un effectif inférieur à 100 personnes, sont eux principalement tournés vers le marché intérieur. Avec généralement des capacités de production et de projection internationale plus conséquentes pour aller capter des marchés à l'international, les sites de taille importante (effectif > 250 personnes) réalisent à l'inverse la majorité de leurs ventes auprès d'une clientèle étrangère.

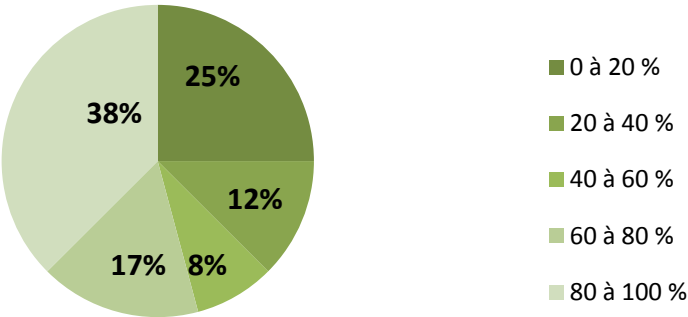
Figure 31 - Part du CA réalisée à l'export selon l'effectif du site dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24)



Par ailleurs, la bipolarisation des sites coïncide avec une relative bipolarisation des entreprises. Contrairement aux principes actifs, les *leaders* sont davantage tournés vers l'international par rapport aux plus petites entreprises. Selon l'enquête, la moitié des sites détenus par des entreprises avec un effectif supérieur à 500 personnes exportent plus de 60 % de leur production. Cette proportion tombe à moins de 30 % pour les entreprises avec un effectif inférieur à 500 personnes. Plus de la moitié de ces dernières exportent par ailleurs seulement 0 à 20 % de leur production à l'international. Cette différence résulte notamment de modèles d'affaires différents, comme expliqué dans le diagnostic de compétitivité réalisé pour la production pour tiers de médicaments, fondé notamment sur une capacité moins importante pour les petites entreprises à capter des marchés à l'export.

Les pays de l'Union européenne représentent une part souvent forte des pays de destination [enquête]. Pour 55 % des sites, ils représentent entre 60 et 100 % des exports.

Figure 32 - Part des exports réalisés au sein de l'UE dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24)



Ce constat est conforté par les **principaux pays de destination des ventes des répondants à l'enquête**. L'Italie (6 citations), l'Allemagne (3), la Belgique (2), l'Angleterre (2), l'Espagne (2) et la Pologne (2) arrivent en tête des citations. Hors UE, les États-Unis apparaissent comme le premier pays de destination mais également la première cible commerciale des purs producteurs pour tiers de médicaments dans les trois prochaines années⁴⁹.

⇒ La production pour tiers de médicaments français est un secteur encore atomisé, mais les cinq premiers acteurs en termes de chiffres d'affaires possèdent plus de 40 % des sites français et représentent près de 60 % du chiffre d'affaires de la production pour tiers de médicaments pour tiers.

S'il est davantage concentré en termes de site que la production de principes actifs pour tiers (1,4 site par entreprise), la production pour tiers de médicaments est un **secteur encore atomisé**. En effet, 35 entreprises détiennent les 72 sites de pure production pour tiers de médicaments, soit une moyenne de 1,9 site par entreprise. 23 acteurs possèdent encore un seul site sur le territoire français. Le secteur a toutefois vu l'émergence ces 20 dernières années de grands groupes de dimension internationale multisites :

Tableau 4 – Principales entreprises dans la production pour tiers de médicaments en France (source : Alcimed)

Entreprise	Nombre de sites de pure production pour tiers de médicaments	Nationalité
DELPHARM	9	France
FAREVA	9	France
UNITHER	4	France
FAMAR	4	Grèce
SYNERLAB	4	France
RECIPHARM	3	France / Suède
AMATSIGROUP	3	France
CAPSUGEL	2	États-Unis

⁴⁹ À la question ouverte « Quels pays comptez-vous cibler dans les 3 prochaines années sur le plan commercial ? », les États-Unis ont été cités 3 fois.

CATALENT	2	États-Unis
CENEXI	2	France
LAPHAL	2	France
LGV	2	France

Les entreprises ci-dessus possèdent la **majorité des plus gros sites de production sur le territoire**, représentant 14 des 16 sites, de plus de 250 personnes, recensés dans le cadre de l'étude. Leur importance en termes de sites résulte d'une vague d'acquisitions de sites détenus à l'origine par des laboratoires pharmaceutiques depuis le début des années 2000 et rappelées dans le tableau 3 pour les plus récentes d'entre elles. Par ailleurs, ces 16 sites représentent **plus de la moitié de l'effectif total de la pure production pour tiers de médicaments en France** (6 144 employés) et près d'**1 Md€ de chiffre d'affaires cumulé**. Le gros de l'activité de la production pour tiers de médicaments restante est réalisé par 23 sites de taille intermédiaire (effectif compris entre 100 et 250 personnes), détenu encore en majorité par des groupes multisites. Ces sites de taille intermédiaire représentent près de 4 200 employés et un chiffre d'affaires cumulé de 680 M€.

Par ailleurs, les cinq premiers acteurs du secteur en termes de chiffre d'affaires réalisé par leurs sites français (Fareva, Delpharm, Unither, Famar, Synerlab) concentrent à eux-seuls près de 60 % de la valeur du marché avec « seulement » 40 % des sites. Les 40 % du marché sont donc réalisés par 30 entreprises, soit autant que les cinq *leaders*.

Dynamiques de la production pour tiers de médicaments

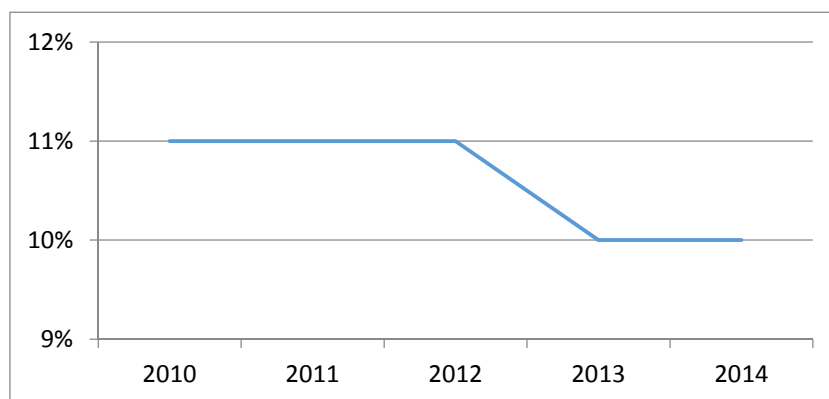
Au global, la situation économique de la production pour tiers de médicaments paraît **en demi-teinte** si l'on considère les principaux indicateurs de santé du secteur issus de l'enquête réalisée dans le cadre de l'étude (investissements, embauches, croissance, exports, etc.).

Une analyse croisée révèle des **disparités selon la taille des entreprises et des sites**. À cette deuxième échelle d'analyse, avec de bonnes parts à l'export, les gros sites ont connu généralement une croissance positive ces deux dernières années, qui ne s'est pas toujours traduite par des embauches. Les sites de taille intermédiaire sont dans une situation plus instable, même s'ils anticipent de meilleures perspectives de croissance. Quant aux petits sites, ils semblent en difficulté avec une croissance, un dynamisme à l'export et des perspectives de croissance mitigées.

⇒ Plus de la moitié des sites de production ont investi dans l'augmentation de leurs capacités de production, incluant aussi bien des *leaders* du secteur que des entreprises plus petites.

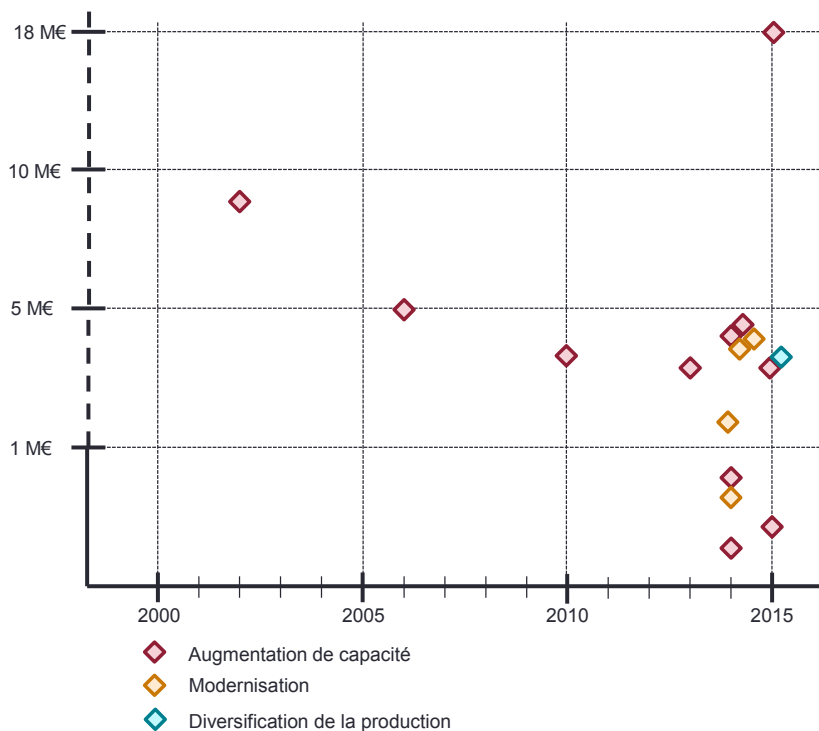
Les données de l'Insee illustrent une stabilisation de l'investissement sur la période 2010-2014 :

Figure 33 – Taux d'investissement des entreprises façonnant pour tiers entre 2010 et 2014
(Source : consolidation réalisée par la DGE sur la base de données Insee)



La dynamique semble bien positive pour ces trois dernières années si l'on considère les résultats de l'enquête. En effet, plus de la moitié des sites en France auraient investi dans une **augmentation ou diversification de leurs capacités de production** ces trois dernières années [n=15].

Figure 34 – Année, volume et nature des investissements des purs producteurs pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne)



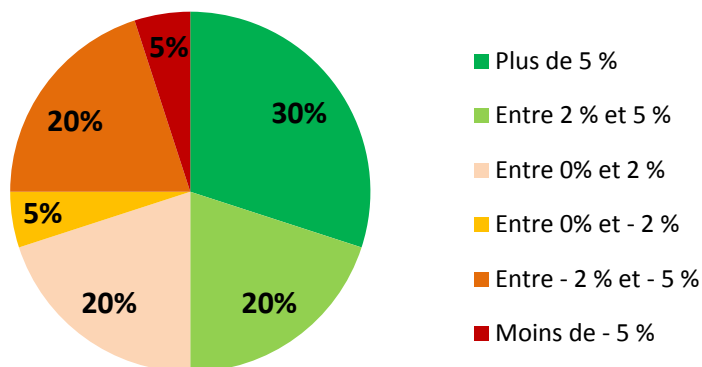
La dynamique au niveau de l'investissement est donc bonne. Les investissements supérieurs à 5 M€ ont été principalement réalisés par des **sites de taille intermédiaire** (effectif compris entre 100 et 250 personnes) et de **grande taille** (effectif > 250 personnes).

Ces investissements ont été réalisés aussi bien par des entreprises *leaders* du secteur que des entreprises plus petites.

⇒ Les perspectives en termes de croissance sont plus mitigées.

La moitié des sites ont vu leur chiffre d'affaires progresser de plus de 2 % ces deux dernières années. À l'inverse ce chiffre d'affaires a diminué pour 30 % des sites.

Figure 35 - Croissance du chiffre d'affaires des purs producteurs pour tiers de médicaments ces 2 dernières années (source : enquête en ligne / n = 20)



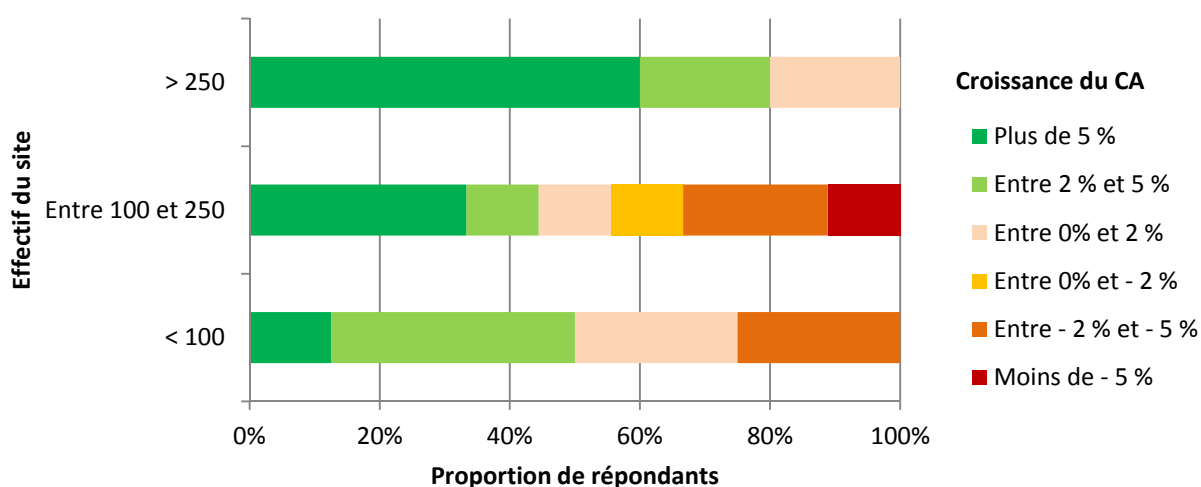
Une analyse au niveau des entreprises révèle que les entreprises *leaders* n'ont pas nécessairement connu une croissance organique plus forte que les entreprises plus petites. La croissance de la production pour tiers de médicaments pour tiers est donc autant tirée par les premières que les secondes.

À l'inverse, la taille des sites apparaît comme une variable forte.

⇒ La croissance du secteur est principalement portée par les sites de taille supérieure à 250 personnes, en lien avec une rationalisation des moyens de production.

Les performances varient selon la taille des sites [enquête]. Les gros sites ont globalement connu une croissance de leur chiffre d'affaires supérieure à 2 % ces deux dernières années, alors que les sites de taille intermédiaire et de petite taille affichent une croissance moins nette. Celle-ci était inférieure à - 2 % pour respectivement un tiers et un quart d'entre eux.

Figure 36 - Croissance du CA selon la taille des sites dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 20)



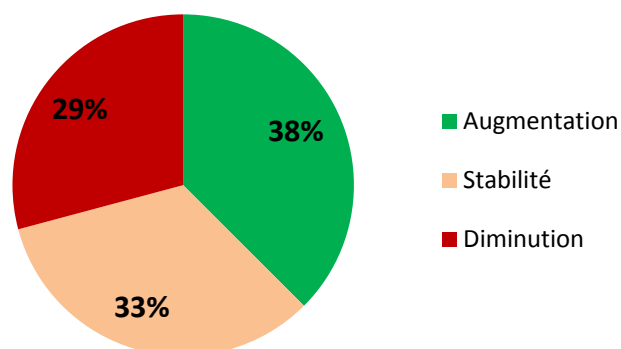
Avec des investissements conséquents et une bonne croissance de leur activité, les **gros sites affichent donc une meilleure performance économique** que les autres sites ces deux dernières années.

Une bonne performance en termes de chiffre d'affaires ne peut être imputée à une production spécifique [enquête]. En effet, aucune corrélation n'est constatée entre la nature de la production et la croissance des sites. Les entreprises ayant connu une croissance supérieure à 5 % ou entre 2 et 5 % peuvent être positionnés aussi bien sur des formes galéniques simples (comprimés, gélules, etc.) que des formes plus complexes (stick-packs solides, capsules molles, etc.).

⇒ L'effectif dans la production pour tiers de médicaments a augmenté de + 6 % en 2015, tiré essentiellement par de la croissance externe.

Selon l'enquête, près de **40 % sites ont vu leur effectif progresser ces deux dernières années** [enquête]. À l'inverse, près de 30 % des sites ont vu leur effectif diminuer.

Figure 37 - Évolution de l'effectif des purs producteurs pour tiers de médicaments ces 2 dernières années (source : enquête en ligne / n = 24)



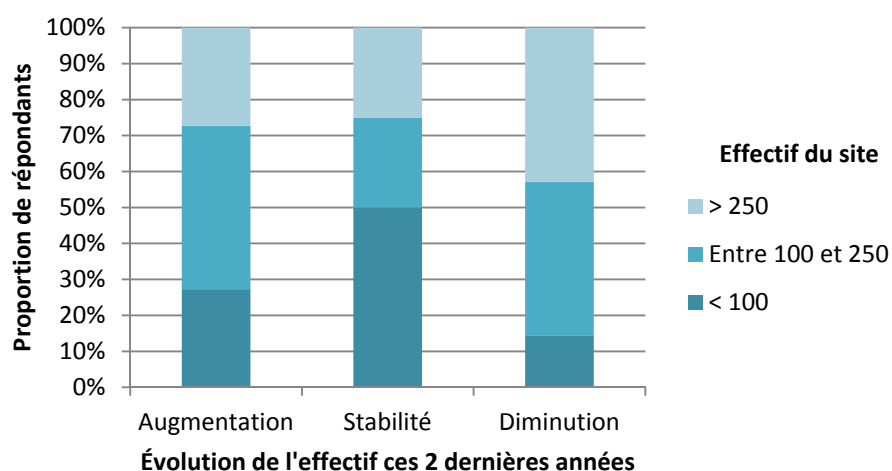
Les entreprises *leaders* du secteur n'ont pas embauché sur leurs sites « existants » et la même dynamique peut être constatée pour les entreprises de plus petite taille. Aussi, la croissance organique⁵⁰ des emplois dans la production pour tiers de médicaments s'avère nulle. Par ailleurs, les investissements réalisés ces dernières années n'ont pas forcément entraîné une augmentation de l'effectif sur les sites, 60 % des sites seulement ayant investi dans leurs capacités ont embauché (n=11). Deux raisons principales peuvent expliquer les 40 % restants : les investissements ont donc pu être centrés sur des technologies améliorant la productivité par tête, ne nécessitant pas d'embauche ; en parallèle, des investissements, des rationalisations ont pu être mises en place ou certaines équipes transférées d'une ligne de production sur une autre ligne de production.

Au global, les embauches dans la production pour tiers de médicaments ont donc été générées par de la croissance externe. Si l'on considère les principales reprises de sites réalisées en 2015, l'effectif total de la production pour tiers de médicaments a augmenté de 650 ETP cette année-là. En 2014, cette hausse s'est élevée à un peu plus de 100 ETP.

Autrement dit, la croissance de l'effectif de la production pour tiers de médicaments s'est élevée à + 6 % en 2015 après une année plus faible à + 1 % en 2014. Elle est donc tirée par les entreprises *leaders* qui ont réalisé les acquisitions sous-jacentes.

Selon l'enquête, les baisses du personnel se sont notamment concentrées sur des sites d'ampleur avec un effectif de plus de 250 personnes.

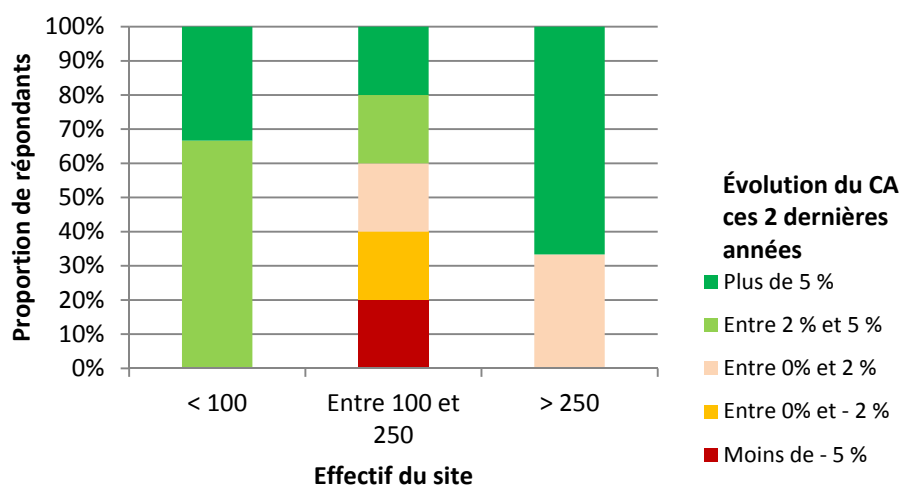
Figure 38 - Évolution de l'effectif et taille des sites de production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24)



⁵⁰ La croissance organique peut être définie par l'augmentation du chiffre d'affaires d'une industrie dans un périmètre fixe de sociétés. Elle s'oppose à la croissance externe, qui consiste à augmenter le chiffre d'affaires par l'acquisition d'autres entreprises.

L'effectif des petits sites a, quant à lui, **souvent stagné ou augmenté**, et ce malgré une croissance au global plus mitigée [enquête]. Une analyse croisée révèle toutefois que les petits sites ayant embauché ont connu une croissance de leur chiffre d'affaires au moins supérieure à 2 %.

Figure 39 – Évolution du CA des sites de production pour tiers de médicaments qui embauchent (source : enquête en ligne / n = 11)



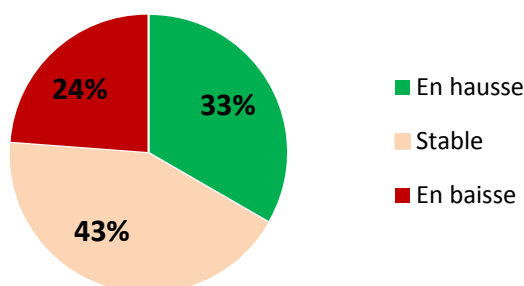
Deux profils de petits sites ressortent ainsi de l'analyse : des sites en croissance et qui embauchent, et des sites avec une croissance plus mitigée dont l'effectif s'avère plutôt stable ou en diminution.

Par ailleurs, parmi les sites de petite et moyenne taille avec un effectif stable ou en baisse, la moitié est détenue par des PME positionnées sur des formes jugées moyennement attractives dans le cadre du diagnostic de compétitivité réalisé dans le cadre de l'étude, avec des outils de production non spécialisés dans des formes plus complexes⁵¹. Ce constat appuie celui réalisé dans le diagnostic de compétitivité de la production pour tiers de médicaments dans les parties suivantes : ces PME sont aujourd'hui dans une situation pouvant s'avérer problématique.

⇒ La performance du chiffre d'affaires des purs producteurs pour tiers de médicaments est corrélée à une bonne dynamique à l'export.

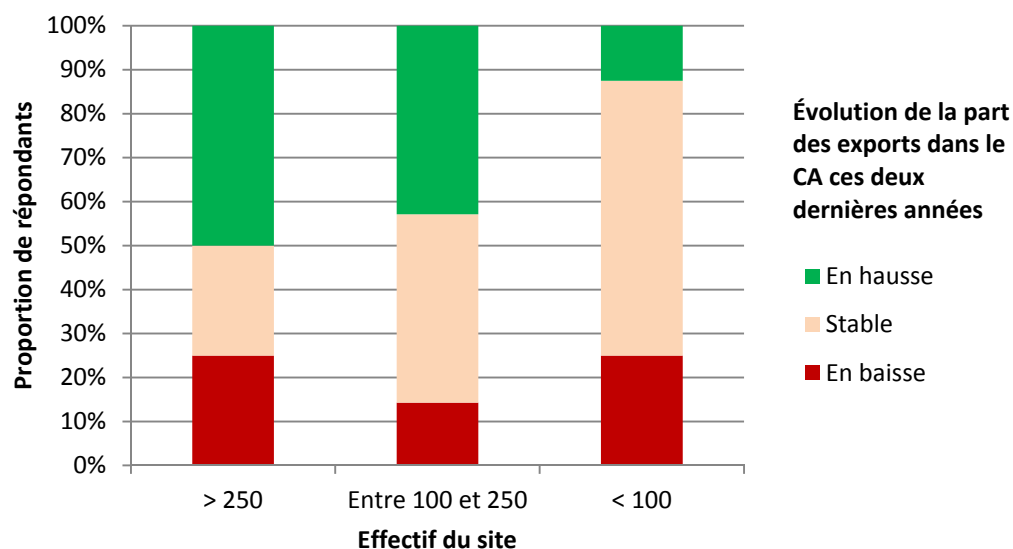
La dynamique d'évolution à l'export du chiffre d'affaires des producteurs pour tiers de médicaments paraît **dans son ensemble contrastée** : deux tiers des sites ont ainsi vu la part de l'export dans leur chiffre d'affaires stagner ou diminuer ces deux dernières années [enquête].

Figure 40 - Évolution de la part à l'export dans le CA ces deux dernières années dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 23)



⁵¹ Pour rappel, les formes moyennement attractives représentent des marchés avec une forte intensité concurrentielle ou une croissance annuelle des ventes prévue à 2020 inférieure à 5 %.

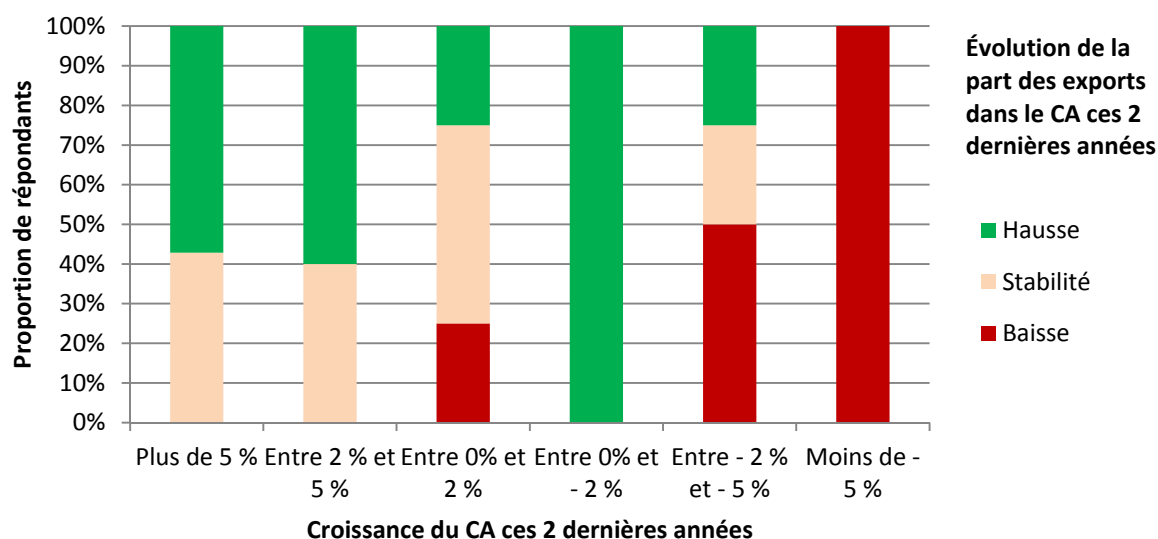
Déjà plus présents à l'international, les gros sites ont vu leurs parts à l'export **progresser davantage que les sites de taille intermédiaire et de petite taille** [enquête]. Ces derniers ont globalement connu une stabilité, voire une baisse. Figure 41 - Dynamique des exports selon la taille du site dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 23)



Au niveau des entreprises, une rapide analyse révèle que cette progression est portée aussi bien par les *leaders* du secteur que des entreprises de plus petite taille.

Par ailleurs, **l'augmentation de la part de l'export dans le chiffre d'affaires est caractéristique des sites en croissance** [enquête] : 60 % de ceux ayant vu leur chiffre d'affaires progresser de plus de 2 % ces dernières années ont vu également leur part à l'export progresser, alors qu'elle a stagné pour les 40 % restant. À l'inverse, l'importance de l'international a diminué pour les sites avec une perte de chiffre d'affaires.

Figure 42 - Dynamique des exports selon la croissance du CA dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 22)



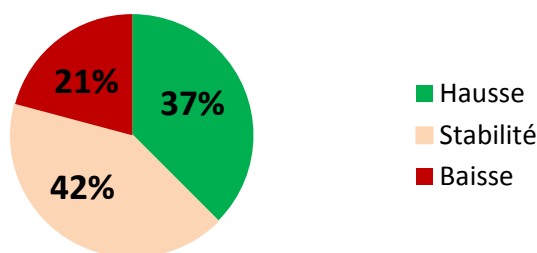
Autrement dit, les sites avec un chiffre d'affaires en croissance fondent cette croissance sur un développement à l'international. Ce constat appuie celui réalisé sur l'affaiblissement relatif du marché français, notamment au niveau de la R & D, développé dans le cadre du diagnostic de compétitivité.

Un autre constat peut être fait. Une rapide analyse au niveau des entreprises montre qu'en dehors des *leaders* du secteur, les entreprises avec une croissance générée à l'export sont positionnées sur des productions de niche.

⇒ Les perspectives de croissance des producteurs pour tiers de médicaments sont globalement négatives, seuls 37 % des sites de production prévoyant une hausse de leur chiffre d'affaires dans les deux prochaines années.

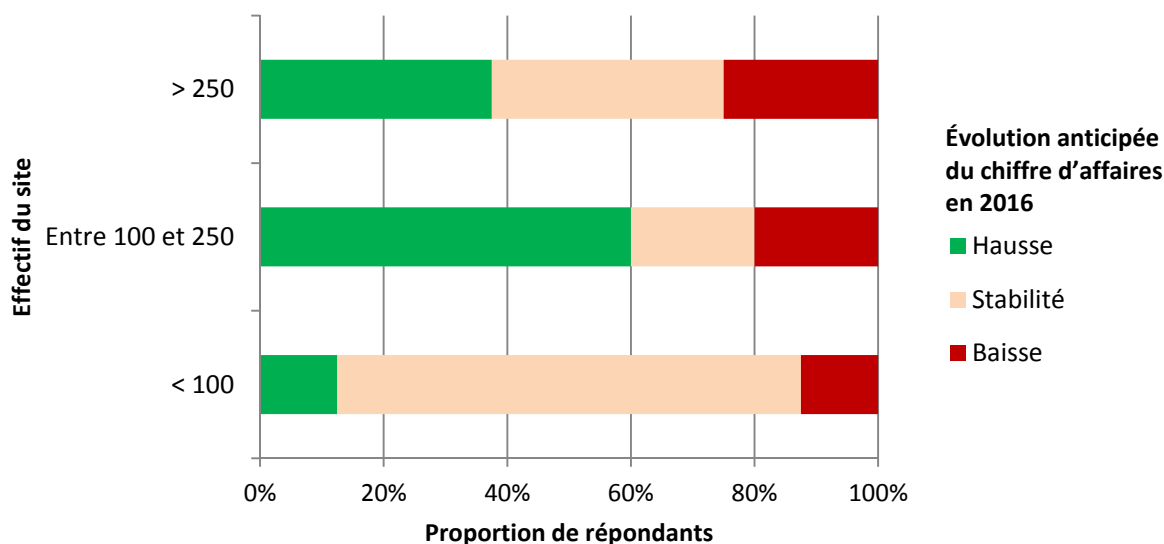
Les perspectives des sites pour 2016 s'inscrivent dans la tendance contrastée des deux dernières années [enquête] : si près de **40 % des sites anticipent une hausse de leur chiffre d'affaires**, ils sont plus nombreux à prévoir une stagnation (42 %) voire une baisse (21 %).

Figure 43 - Évolution anticipée du CA dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24)



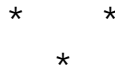
Comme le montre la figure ci-dessous, les projections sont plus ou moins optimistes selon la taille des sites : 60 % des sites de taille intermédiaire attendent une hausse de leur chiffre d'affaires, contre moins de 40 % pour les gros sites et moins de 15 % pour les petits sites. Ces derniers anticipent majoritairement une stabilité de leur activité.

Figure 44 - Perspectives de croissance selon la taille des sites dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24)



En 2016, la croissance de la production pour tiers de médicaments pourrait donc être tirée principalement par **des sites de taille intermédiaire**.

Au niveau des entreprises, des perspectives sont favorables aussi bien pour des *leaders* du secteur que des entreprises plus petites.



Le panorama de la production pour tiers de médicaments dresse le portrait d'une industrie conséquente en termes d'activité, avec plus de 12 000 emplois et un chiffre d'affaires de 2 Md€ en 2014. Son tissu de 35 entreprises est composé d'une part de groupe multisite, tournées fortement vers l'export et représentant 60 % du chiffre d'affaires du marché pour les cinq premiers d'entre eux. Une diversité de PME les côtoie, davantage tournées vers le marché français. Leur production est majoritairement orientée vers des formes galéniques sèches : comprimés, suppositoires, gélules, sur lesquelles le tissu de production est en surcapacité.

La situation économique est contrastée. Au global, ces deux dernières années, les volumes de production sont en hausse, avec une croissance du chiffre d'affaires organique mais également externe (quatre reprises de sites identifiées depuis 2014). Ces reprises ont fait progresser l'emploi de + 1 % en 2014 et + 6 % en 2015. L'investissement est également dynamique, même s'il ne s'est pas accompagné d'embauches.

Les indicateurs ne sont toutefois pas favorables pour tous les acteurs. Ainsi, deux faiblesses ressortent. D'une part, les petites entreprises peu spécialisées sont dans une situation économique plus mitigée que les autres entreprises. C'est également le cas des petits sites de production tournés vers le marché national, avec des indicateurs « orange » de progression de leur activité et de leurs exports.

Synthèse de l'état des lieux

- Au global, la production pour tiers de principes actifs et la production pour tiers de médicaments représentent aujourd'hui des maillons importants de la production pharmaceutique sur le territoire français, avec un ensemble de 17 000 ETP, 3,6 Md€ de chiffre d'affaires et 86 entreprises.
- L'activité et les effectifs sont concentrés sur quelques territoires : Auvergne-Rhône-Alpes, Île-de-France, Grand Est pour les principes actifs ou Centre-Val de Loire pour la production pour tiers de médicaments mais couvrent la grande majorité des régions, posant des enjeux de recrutement de compétences pour les sites éloignés des bassins d'emploi traditionnels de la pharmacie et de la chimie fine.

Production pour tiers de principes actifs

- La production de principes actifs emploie un effectif estimé à 5 100 ETP en France au sein de 79 sites de production détenus par 55 entreprises, avec un tissu de production constitué principalement de PME même si les trois premières entreprises concentrent 40 % du chiffre d'affaires de l'activité.
- Elle est orientée principalement vers la synthèse chimique représentant 85 % des producteurs de principes actifs pour tiers, les principes actifs biologiques représentant seulement 2 % des références vendues pour tiers même si les capacités de production en propre sont bonnes avec 13 sites de production.
- L'export joue un rôle capital aussi bien pour les grandes que les grandes entreprises, avec 80 % des sites de production écoulant plus de 60 % de leur production sur un marché mondialisé, en particulier vers les États-Unis, l'Allemagne ou encore le Japon.
- Les investissements ont été dynamiques, la plupart des producteurs de principes actifs pour tiers ayant investi entre 2013 et 2015 mais ces investissements ont été fortement tournés vers la mise en conformité réglementaire et la modernisation de l'outil productif, et faiblement vers l'augmentation de capacités de production.
- Une bonne croissance du chiffre d'affaires peut être constatée avec plus de la moitié des sites ayant connu une croissance supérieure à 5 %.
- À l'inverse l'emploi semble être resté relativement stable ces dernières années, avec en cause une diversité de facteurs possibles : augmentation de la productivité par tête suite aux modernisations des équipements, frilosité des entreprises, marché du travail peu flexible, etc.

Production pour tiers de médicaments

- La production pour tiers de médicaments emploie à elle seule plus de 12 000 ETP pour un chiffre d'affaires de 2 Md€ en 2014, réalisé par 35 entreprises sur 71 sites.
- Le tissu d'entreprises est composé de grands groupes multisites, avec un effectif pouvant dépasser les 2 000 ETP, réalisant 60 % du chiffre d'affaires de l'activité pour les cinq premiers d'entre eux et majoritairement tournés vers l'export.
- Ils côtoient un réseau de PME avec un ou deux sites de production encore fortement tourné vers le marché français, la moitié des entreprises de moins de 500 ETP réalisant moins de 20 % de leurs ventes à l'international.
- Illustrant le caractère très « régional » de la production pour tiers de médicaments par rapport au marché mondialisé des principes actifs pharmaceutiques, les premières destinations des ventes sont des pays européens (Italie, Espagne, Belgique, etc.).
- La production est encore orientée vers des formes galéniques sèches (comprimés, gélules, suppositoires...), avec une situation de surcapacité sur ces formes.
- À l'inverse, une sous-capacité peut être constatée sur des formes plus complexes comme les flacons stériles (cinq sites de production recensés), les injectables (six sites) ou les unidoses (trois sites).
- Les volumes de production sont toutefois en hausse tirés principalement par des sites de grande capacité, coïncidant avec une bonne dynamique au niveau des investissements, plus de la moitié des sites ayant investi pour augmenter leur capacité ces trois dernières années.
- Les effectifs ont crû d'environ + 6 % en 2015, principalement pour l'effet de la reprise de sites auprès des laboratoires pharmaceutiques.
- Deux faiblesses ressortent : des petites entreprises tournées vers des formes galéniques sèches et des petits sites de production dans une situation économique moins favorable au niveau du chiffre d'affaires et de l'emploi.

DIAGNOSTIC DE COMPÉTITIVITÉ DE L'OFFRE FRANÇAISE

L'offre française dans les domaines de la production des principes actifs et de la production pour tiers de médicaments s'inscrit dans un environnement international. Les producteurs pour tiers s'adressent en effet à une demande française, mais aussi – et surtout, comme l'a montré l'enquête réalisée dans le cadre de l'étude – européenne, voire mondiale. Symétriquement, cette demande a accès à une offre internationale, allemande, américaine, asiatique, etc. générant pour les producteurs français une concurrence de laquelle ils sont tenus de se démarquer pour se développer.

Partant de ce constat, la présente analyse vise à replacer l'offre française dans son contexte international pour en dégager les principales dynamiques actuelles, éléments de différenciation et grands enjeux. La demande et l'offre sur le marché mondial sont analysées dans un premier temps. Les offres françaises de production de principes actifs et de la production pour tiers de médicaments sont ensuite approfondies, pour enfin en dégager leurs principales forces et faiblesses.

Analyse du marché mondial

Sur un marché du médicament dynamique, la production pour tiers se développe rapidement tant au niveau des principes actifs que de la production pour tiers de médicament.

Analyse de la demande internationale

Vente de médicaments

Les ventes de médicaments au client final (également qualifiée de demande « finale » dans le présent rapport) entretient un lien direct avec la production pharmaceutique, principalement dans deux directions :

- Si cette demande est dynamique, elle peut en effet motiver **l'implantation d'une unité de production** dans le pays, en particulier pour des produits qui « voyagent mal ». À titre d'exemple, le producteur pour tiers de médicaments Unither a acquis en 2016 une usine de production de stick packs liquides au Brésil (Barretos), avec l'ambition de servir directement un marché local en forte croissance⁵².
- Ensuite, le dynamisme de la demande locale peut également entraîner la **structuration d'une filière pharmaceutique locale** – la Chine voit ainsi un développement et recentrage de sa production vers son marché intérieur. Avec un impact à double tranchant sur la production française : de nouvelles demandes pour les producteurs pour tiers français de la part des laboratoires pharmaceutiques implantés localement, en particulier sur des spécialités non encore maîtrisées ces laboratoires ; mais également l'émergence possible de producteurs locaux, renforçant la concurrence.

Étudier les dynamiques géographiques de la demande finale mondiale en médicaments, soit 950 Md\$ en 2015⁵³, paraît donc essentielle pour comprendre la localisation des marchés actuels et futurs de la production pour tiers.

⇒ **Les marchés matures restent les plus importants en termes de ventes de médicaments.**

À ce titre, les **États-Unis constituaient toujours en 2013 le premier marché mondial**, comme le montre le tableau ci-dessous. Avec 2 à 5 % de croissance annuelle attendue entre 2014 et 2018, la demande continue à y être soutenue. Par ailleurs, selon les estimations réalisées en 2016 par IMS Health, ils pourraient toujours représenter 41 % du marché international en 2020.

⁵² « Le façonnier Unither Pharmaceuticals muscle sa présence au Brésil », *L'Usine Nouvelle*, par Guillaume Roussange, 06/01/2016.

⁵³ Données IMS Health.

Tableau 5 – Parts de marché et dynamique de la vente de médicaments sur leurs principaux marchés (source : IMS Health)

Pays	Parts de marché en 2013	Taux de croissance annuel moyen 2014-2018 (e)
États-Unis	38,2 %	+ 2-5 %
UE TOP5*	17,8 %	+ 2-5 %
Japon	9,4 %	NR
Chine	7,2 %	+ 11-14 %
BRI	< 6 %	+ 10-13 %
Canada	2,4 %	+ 3-6 %

Si l'on ajoute les cinq premiers marchés européens (TOP5 : Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni, Espagne), le Japon et le Canada, les marchés matures représentaient encore plus de 65 % des parts en 2013.

⇒ La demande mondiale est particulièrement tirée par la vente de princeps et génériques dans les marchés émergents.

En termes de dynamique, en revanche, la Chine et les BRI (Brésil, Russie, Inde) connaissent une **croissance à deux chiffres** et tirent ainsi la progression du marché mondial. En 2013 et 2014, cette croissance annuelle s'est ainsi élevée autour de 13 % pour la Chine, 12 % pour le Brésil, la Russie et l'Inde. Si l'on ajoute à la Chine et aux BRI les autres marchés émergents de la pharmacie qualifiés par IMS Health de « *pharmemerging* » (17 pays supplémentaires dont par exemple l'Algérie, la Colombie ou encore le Nigéria), l'ensemble de ces pays génèrent 60 % de la croissance du marché mondial du médicament en valeur.

Leur croissance est tirée par les médicaments de « premier soin », aussi bien génériques (croissance annuelle de 13 % entre 2012 et 2014) que princeps (10 % de croissance annuelle sur la même période). Toutefois, avec environ 60 % des ventes en 2015, les génériques restent plus importants que les princeps comparés aux marchés matures⁵⁴, sur lesquels les génériques représentaient environ 16 % des ventes⁵⁵.

⇒ La proportion des génériques progresse dans la plupart des pays, même si elle reste généralement inférieure aux princeps en valeur.

Hormis en France et au Japon, où les princeps sont particulièrement forts, le taux de pénétration des génériques pourrait **dépasser les 20 % sur les principaux marchés à horizon 2020**. Cette progression est motivée notamment par le souci d'économie des systèmes de soins nationaux.

⁵⁴ Les marchés matures sont les marchés traditionnels du médicament. Ils regroupent principalement dans la segmentation définie par IMS Health les pays suivants : États-Unis, Allemagne, France, Italie, Canada, Espagne, Royaume-Uni et Japon.

⁵⁵ Données IMS Health, 2015.

Tableau 6 - Taille des marchés et importance du générique en 2011 et 2020
(source : PricewaterhouseCoopers)

Pays	Marché du médicament en 2011 (Md€)	Part des ventes de génériques en 2011	Part estimée des ventes de génériques en 2020
États-Unis	337	23,7 %	32,4 %
Japon	127	9,1 %	19,5 %
Chine	67	64 %	58 %
Allemagne	55	19 %	28 %
France	49	13 %	18 %
Royaume-Uni	38	22 %	27 %
Brésil	25	16 %	34 %
Russie	21	37 %	41 %
Inde	16	72 %	72 %

⇒ Sur les marchés matures, la demande bascule progressivement vers les génériques et les produits dits de « spécialité ».

Le « mur des brevets » a provoqué entre 2010 et 2014 le passage dans le domaine public de plus de **30 médicaments qui généraient chacun près d'1 Md€ de chiffre d'affaires**⁵⁶. Ainsi, entre 2012 et 2014, la vente des princeps a stagné (- 0,2 % de CAGR) quand celle des génériques a fortement progressé (± 10 %) sur les huit plus gros marchés matures (EU5, Japon, États-Unis et Canada)⁵⁷.

Représentant un marché estimé à 140 Md€ en 2014, les produits de spécialité progressent par ailleurs plus rapidement que les médicaments de premier soin. Cette tendance peut être expliquée notamment par deux facteurs : l'amplification de leur aire thérapeutique d'application, les maladies chroniques complexes, et l'émergence de la médecine personnalisée (médicaments ciblés, diagnostic compagnon, etc.). En termes de production, elle entraîne une **orientation vers de petites quantités**, nécessitant en conséquence une flexibilité pour ajuster les lignes de production.

Produits de spécialité et médicaments de premier soin

Les produits de spécialité regroupent les médicaments servant à traiter des maladies chroniques complexes (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, asthme allergique, dégénérescence maculaire, cancers, etc.). Ils sont l'un des principaux moteurs de croissance des ventes de médicaments dans les pays développés. En France, en 2014, ils avaient connu une croissance de plus d'un milliard d'euros de leurs ventes en officine par rapport à 2013⁵⁸. À l'inverse, les médicaments de premier soin visent à traiter des maladies bénignes.

⁵⁶ Mur des brevets : la fin d'un monde ?, Les Échos, 03/11/2014.

⁵⁷ Données IMS Health.

⁵⁸ Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier trimestre 2015, Dossier de presse de l'Assurance Maladie, 2015.

Demande spécifique en production pour tiers

⇒ Le marché mondial de la production pour tiers de médicaments s'élevait à environ 45 Md€ en 2015, avec une prédominance de l'Amérique du Nord et de l'Europe de l'Ouest.

D'une valeur de 32 Md€ en 2012, le marché mondial de la production pour tiers de médicaments a progressé rapidement pour s'établir à **45 Md€ en 2015**⁵⁹. Suivant la cartographie de la demande finale, les régions dominantes en termes de demande de la production pour tiers de médicaments sont les marchés matures.

Figure 45 - Marché mondial de la production pour tiers de médicaments en 2015 par zone géographique (source : SCRIP Insights)



Plus que de la croissance organique⁶⁰, ces régions ont en effet connu le **transfert d'unités de production de laboratoires pharmaceutiques vers des sous-traitants spécialisés dans la production, autrement dit des producteurs pour tiers de médicaments pour tiers**. Les laboratoires pharmaceutiques confient souvent la production existante sur le site aux producteurs pour tiers de médicaments dans le cadre de contrats d'exclusivité d'une durée souvent de cinq ans, mais pouvant être plus longue. Ces transferts peuvent être imputés à cinq dynamiques fortes entre 2000 et 2010, qui ont eu pour effet de créer des situations de surcapacité sur les sites de production des laboratoires pharmaceutiques et poussant ces derniers à confier la production à des tiers⁶¹ :

- L'expiration de brevets de nombreux *blockbusters*, médicaments plébiscités partout dans le monde, dominant le marché et produits en grande série. La mise sur le marché de leurs génériques de substitution a tiré leur prix de vente vers le bas, rendant peu attractive leur production.
- Par ailleurs, dans un modèle inverse aux *blockbusters*, l'industrie voit un renforcement des productions en petite série (production sur un temps limité et/ou dans des volumes restreints). D'une part, les médicaments sont de plus en plus adaptés dans leur forme galénique, composition, etc. aux marchés sur lesquels ils sont vendus, contrairement aux *blockbusters*⁶². D'autre part, plusieurs segments de niche connaissent une bonne croissance. La production de ces petites séries avec des coûts optimisés constitue un enjeu pour les laboratoires pharmaceutiques, habitués à produire des *blockbusters*. Ils sont donc incités à confier la production de ces petites séries à des prestataires spécialisés.
- La diminution de la productivité de la R & D. Les laboratoires pharmaceutiques ont donc dû concentrer de nouvelles ressources sur la R & D alors que certaines de leurs capacités de production restaient inutilisées. De 2000 à 2010, au niveau mondial, le nombre de nouvelles molécules mises sur le marché

⁵⁹ Environ 90 % de ce marché est constitué par la production pour tiers de médicaments industriel et 10 % par la fabrication de lots cliniques.

⁶⁰ La croissance organique peut être définie par l'augmentation du chiffre d'affaires d'une industrie dans un périmètre fixe de sociétés. Elle s'oppose à la croissance externe, qui consiste à augmenter le chiffre d'affaires par l'acquisition d'autres entreprises.

⁶¹ *The CMO Market Outlook to 2017*, par ScripInsights, 2012.

⁶² « Performance industrielle : Proconseil prône plus d'agilité au sein des entreprises », IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/06/2011.

est passé de 7,4 tous les 1 000 essais cliniques à 3,1. Sur cette période, de moins en moins de nouvelles molécules ont été approuvées par les agences sanitaires. La tendance à la baisse de la productivité est constatée unanimement par les laboratoires pharmaceutiques et les observateurs de l'industrie médicale. Deux raisons principales peuvent expliquer ce phénomène. Le premier d'entre eux est la nature même des pathologies traitées par les nouveaux médicaments mis sur le marché. En effet, ces pathologies sont de plus en plus rares et complexes ce qui entraîne des coûts de R & D plus importants. En parallèle, les exigences des agences sanitaires s'accroissent : elles souhaitent s'assurer que les médicaments mis sur le marché apportent une réelle innovation et limitent au maximum les effets secondaires. Les laboratoires pharmaceutiques sont donc tenus de réaliser des tests/essais toujours plus poussés sur leurs médicaments candidats.

- Les vagues de fusions-acquisitions. Suite à l'acquisition de Warner-Lambert en 2000, Pharmacia en 2003, Wyeth en 2006 et King en 2010, Pfizer possédait à titre d'exemple en 2012 plus de 100 sites de production dans le monde, avec plusieurs d'entre eux tournant à moins de 40 % de leur capacité.
- La convergence sur les règles de fixation du prix des médicaments dans les principaux pays occidentaux, conduisant à un contrôle plus strict des autorités publiques⁶³ pouvant se traduire, comme en France, par l'intensification des baisses de prix. Le graphique ci-dessous montre ainsi la baisse continue des prix bruts (avant remboursement) depuis 2000 dans le pays.

Figure 46 – Évolution du prix brut des produits pharmaceutiques en France entre 2000 et 2016 (source : Insee - Nomenclature Coicop : 06.1.1 - Produits pharmaceutiques – indice : base 2015)



⁶³ Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont déterminés ?, par France Stratégie, note d'analyse, 2014.

Comment sont fixés les prix des médicaments remboursés en France et quel est leur impact à l'export lorsqu'ils baissent ?

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite lancer un nouveau produit, il doit déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'autorité sanitaire compétente. En France, cette autorité est l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ; en Europe, c'est l'Agence européenne du médicament (EMA). Ces médicaments sous Autorisations de mise sur le marché (AMM) représentent environ 85 % du chiffre d'affaires des officines françaises⁶⁴. Quand l'AMM a été acceptée, le laboratoire choisit ou non de faire rembourser son médicament par le système de soins. Si le choix du non-remboursement est fait, le prix est fixé librement. Si le choix du remboursement est fait, une procédure va alors être suivie pour évaluer la pertinence et le montant du remboursement par les autorités de santé.

Dans un premier temps, la Haute autorité de santé évalue le service médical rendu (SMR) par le médicament sur la base de plusieurs critères : efficacité, traitements similaires déjà disponibles sur le marché, gravité de la maladie traitée, etc. Le service médical rendu va de 1 à 4. Les niveaux 1 à 3 autorisant le remboursement selon la grille suivante⁶⁵ :

Niveau de SMR	Décision	Remboursement conseillé
1	Remboursement	65 %
2	Remboursement	30 %
3	Remboursement	15 %
4	Non-remboursement	0 %

Suite à cette première analyse, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est alors évaluée par rapport aux traitements existants et au nombre de patients potentiels. Cette note va de 1 à 5, du progrès thérapeutique majeur à l'absence de progrès. Sur la base de cette double évaluation, le Comité économique des produits de santé (CEPS) détermine le prix de vente du médicament avec les industriels, l'assurance maladie, les mutuelles et le ministère de l'Économie et des Finances. Il est ainsi fixé dans le cadre de la négociation. Ce prix est généralement proche de la moyenne des prix pratiqués par les voisins européens pour les médicaments avec un ASMR de 1 à 3. Enfin, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) fixe le taux de remboursement. La décision finale est prise par la ministre de la Santé, avec publication au Journal officiel.

Les systèmes de fixation de prix diffèrent fortement selon les pays. En dehors de la France, le prix résulte d'une négociation entre les industriels et les autorités publiques en Autriche, en Italie, au Portugal ou encore en Espagne. Dans ces pays où le prix est directement administré, les réévaluations de prix sont fixées sur la base de celui des pays voisins (système de prix référence), avec un prix français qui possède à ce niveau une influence forte. En Allemagne et en Angleterre, le contrôle s'effectue différemment : les prix sont laissés à l'appréciation des industriels et le contrôle est effectué sur les profits ou les tarifs de remboursement⁶⁶.

Il résulte de ces prix contrôlés une interrelation forte entre les prix fixés dans les différents pays pour les médicaments remboursés. Prenons pour la compréhension de cette interrelation une situation de départ où le ministère de la Santé annonce la baisse du prix sur un médicament. Ce dernier sera donc vendu en France à ce nouveau prix diminué. Que se passe-t-il dans les autres pays ? Dans un premier cas, le prix est directement administré (Autriche, Italie, Portugal, Espagne...). Le système de prix référence entraîne généralement une convergence plus ou moins rapide et le prix baissera donc dans ces pays pour s'ajuster au prix français si le médicament concerné y est également remboursé. Bien que le laboratoire pharmaceutique puisse fixer un prix libre à l'export (sans contrôle des autorités publiques françaises), le laboratoire pharmaceutique devra s'aligner sur les baisses de prix administrées dans le pays de destination pour le commercialiser.

Dans un second cas, le prix est fixé sur le marché, comme en Allemagne ou en Angleterre (ou dans plusieurs autres pays du nord de l'Europe). Le différentiel de prix entre la France et ces pays s'accroîtra alors si le prix baisse en France. La circulation des médicaments et les prix à l'export étant libres au sein de l'Union européenne, ce différentiel favorise alors un phénomène appelé « exportations parallèles » tenant à la structure

⁶⁴ Les médicaments sans AMM regroupent principalement des médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou préparés directement en officine.

⁶⁵ Un remboursement de 100 % est prévu pour des médicaments reconnus comme irremplaçables et coûteux. Ces médicaments incluent par exemple ceux pour le traitement des affections de longue durée (ex : diabète de type 1 et 2, maladies coronaires, etc.).

⁶⁶ *Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont déterminés ?*, par France Stratégie, note d'analyse, 2014.

même des ventes et de l'export au sein de l'industrie pharmaceutique. Les exportateurs de médicaments en France sont les laboratoires fabricants, les grossistes-répartiteurs et les distributeurs en gros à l'export. Les laboratoires sont tenus de vendre une partie de leur production aux grossistes-répartiteurs qui en assurent la répartition en France⁶⁷. Toutefois, pour accroître leur marge, ces grossistes seront incités à vendre à prix plus élevé un médicament dans les pays avec lequel le différentiel de prix s'accroît, entraînant des exportations parallèles⁶⁸.

Résultant donc initialement d'une baisse du prix en France, le premier comme le second cas ont un impact sur les résultats économiques des laboratoires pharmaceutiques. Dans le premier cas, les laboratoires ne peuvent compenser la baisse du prix de leur médicament en France par des prix plus élevés à l'export, qu'ils fixent librement, avec un impact sur leur marge et potentiellement leurs investissements. Dans le second cas, ils doivent faire face à la concurrence accrue des grossistes-répartiteurs sur leurs marchés à l'export. Pour les producteurs pour tiers, objet de l'étude, il peut en résulter des pressions accentuées sur leurs prix⁶⁹.

L'Amérique du Nord concentre près de 45 % des contrats de la production pour tiers de médicaments en valeur et l'Europe de l'Ouest plus de 25 %. Marchés importants en volumes, la Chine et l'Inde restent des marchés plus faibles en valeur avec respectivement 4 et 3 Md€.

Avec 2 Md€ de chiffre d'affaires, la production pour tiers de médicaments français posséderait environ 5 % des parts de marché mondiales et 17 % des parts de marché en Europe de l'Ouest.

⇒ **L'Amérique du Nord et l'Union européenne sont également les premiers marchés en valeur pour une production de principes actifs pour tiers s'élevant au niveau mondial à près de 40 Md€.**

Également en progression, le marché des principes actifs représentait 40 Md€ en 2015⁷⁰ selon l'European Fine Chemicals Group (EFCG).

Avec 32 Md€, les ventes sur catalogue de molécules tombées dans le domaine public représentent environ 75 % du marché, les 25 % restants étant constitués de production à façon de médicaments princeps. En Europe, où ces médicaments restent dominants sur le marché, la demande est davantage orientée vers ce type de production qui représente environ 50 % du marché.

Comme la production pour tiers de médicaments, l'Amérique du Nord reste le premier marché avec 11 Md€ mais est davantage talonnée par l'Union européenne avec 10 Md€.

Figure 47 - Marché "commercial" mondial des principes actifs en 2015
(source : Arthur D. Little pour l'EFCG Group)



⁶⁷ Les officines en France s'approvisionnent « en gros » par deux circuits complémentaires : le premier est la répartition (79 % du chiffre d'affaires des officines en 2013), qui est essentiel dans la mesure où il permet aux officines d'obtenir en flux tendus des stocks de médicaments ; l'autre circuit est l'achat direct auprès des laboratoires, généralement dans des volumes permettant de couvrir plusieurs mois.

⁶⁸ *La distribution en gros du médicament en ville*, Inspection générale des affaires sociales, 2014.

⁶⁹ Ces pressions sont analysées en détail dans l'encart « Quel lien entre la réduction des coûts au sein des laboratoires pharmaceutiques et les prix de leurs fournisseurs ? », dans l'analyse de compétitivité spécifique à la production pour tiers de principes actifs.

⁷⁰ Cette estimation correspond au marché dit « commercial ». Il n'inclut donc pas la production de principes actifs en propre, qui représentait un volume similaire en 2015 (36 Md€).

Avec 1,6 Md€, la production de principes pour tiers en France représenterait ainsi 4 % du marché mondial et 16 % du marché européen.

⇒ **Les laboratoires pharmaceutiques continuent de confier une part toujours plus importante de leur production à des tiers.**

Au niveau mondial, guidés par une volonté de rationaliser leurs coûts et de se recentrer sur la R & D, les laboratoires se désengagent de la production. Dans la production pour tiers de médicaments, environ 25 % des volumes produits étaient externalisés en 2013⁷¹. Une enquête réalisée par Contract Pharma en 2014 et 2015 auprès d'un panel de 375 industriels montre la progression de ce modèle⁷². En 2014, 14 % des répondants sous-traitaient la fabrication de leurs formes solides ; en 2015, ils étaient 28 %.

En parallèle, l'externalisation de la production d'API (Active Principle Ingredient) a également progressé fortement. Sa croissance annuelle moyenne s'est élevée autour de 12 % entre 2010 et 2015⁷³.

L'externalisation se concentre encore globalement sur deux types de prestations :

- des prestations ponctuelles qui nécessitent un outil productif spécialisé non détenu en propre par le laboratoire ;
- ou à l'inverse, des productions peu attractives (production de certaines petites molécules, formes solides, intermédiaires simples, etc.). En conséquence, les formes solides orales représentaient encore 60 % des produits externalisés en 2012. La production biologique ou de formes attractives comme les injectables est conservée encore majoritairement en propre par les laboratoires pharmaceutiques.

Toujours selon l'enquête citée plus haut, les laboratoires de taille moyenne sont les premiers clients avec 50 % des répondants. Viennent ensuite les petits laboratoires (38 %), les grands laboratoires et petites biopharmas (31 %) et enfin les grandes biopharmas (21 %). La volonté de se concentrer sur leur corps de métier : le lancement de nouveaux médicaments, constitue la première raison expliquant leur choix d'externalisation.

La montée en puissance des virtual pharma

La tendance à l'externalisation ne concerne pas seulement la production. De plus en plus fréquemment, des laboratoires pharmaceutiques ont des molécules candidates mais ne disposent pas des capacités de développement, fabrication et commercialisation nécessaires pour en assurer le lancement. Ces laboratoires sont qualifiés de *virtual pharma companies* (VPC).

Les VPC vont alors constituer une équipe de sous-traitants pour assurer le développement, la fabrication puis la logistique du produit. Ces VPC peuvent devenir ainsi des nouveaux clients pour les producteurs pour tiers de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments. Ces derniers seront sélectionnés par les VPC selon une grille de critères bien précise et souvent plus exigeante que pour la fabrication à une échelle industrielle.

⇒ **Lorsqu'ils sollicitent des tiers, les laboratoires pharmaceutiques cherchent également à réduire le nombre de leurs fournisseurs, favorisant le développement d'offres intégrées et de partenariats stratégiques.**

La diminution du nombre de fournisseurs peut être expliquée en partie par deux tendances de fond concernant l'approvisionnement des laboratoires pharmaceutiques.

D'une part, la plupart des grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux se sont engagés depuis quatre à cinq ans dans une réorganisation de leurs activités par aires géographiques. Ces réorganisations ont conduit à la mise en place de structures de gestion à l'échelle de ces aires. **Ces structures ont engagé des actions de rationalisation de leur panel de fournisseurs, parfois éclaté au niveau mondial, faisant disparaître certains doublons ou incohérences.** Dans les grosses entreprises, les fournisseurs font généralement l'objet d'un préférencement⁷⁴.

D'autre part, les laboratoires pharmaceutiques font de plus en plus souvent le choix stratégique de concentrer leur production sur quelques fournisseurs « de confiance », bénéficiant de références solides et jouissant d'une bonne réputation sur le marché. Cette stratégie a un avantage : les laboratoires peuvent ainsi sécuriser leur approvisionnement aussi bien au niveau des volumes que de la qualité des produits. Par ailleurs, elle ne résulte

⁷¹ Roland Berger Consultants.

⁷² 11th Annual Outsourcing Survey, par Contract Pharma, 2015.

⁷³ Active Pharmaceutical Ingredient Market. Global forecast to 2020, par MarketsandMarkets, 2015.

⁷⁴ « L'acheteur : figure incontournable », IndustriePharma, par Florence Martinache, 01/07/2016.

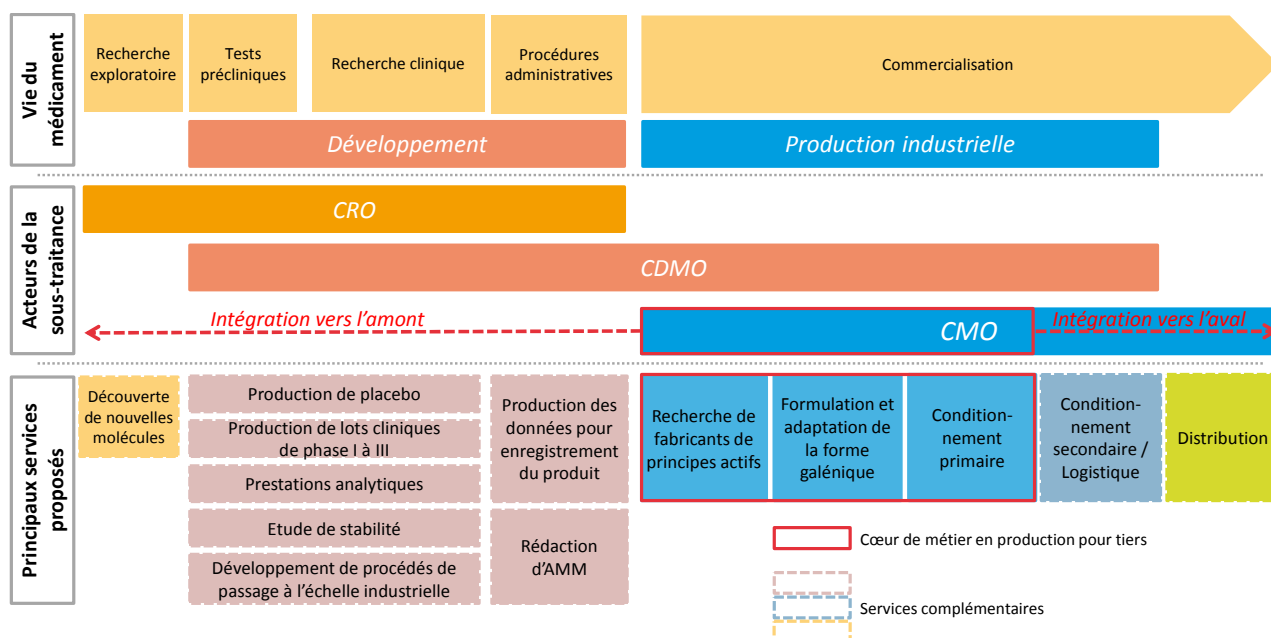
pas nécessairement dans une diminution de leur pouvoir de marché vis-à-vis de leurs tiers. Certes, l'intensité concurrentielle entre les fournisseurs diminue et ces derniers gagnent une importance accrue auprès des laboratoires. Toutefois, ils se voient confier des volumes de commandes plus importants sur lesquels les laboratoires peuvent négocier des prix à la baisse.

S'ils veulent développer leurs parts de marché, ces producteurs pour tiers doivent s'adapter à cette tendance à la réduction des fournisseurs dans deux directions :

- Développer des **offres « intégrées »** pour être en mesure de répondre de manière centralisée à la diversité des prestations demandées par les laboratoires pharmaceutiques.
 - o Pour les producteurs de principes actifs pharmaceutiques, l'intégration est double. Les industriels pourront proposer une offre des premières étapes de production (premiers intermédiaires) jusqu'à la purification finale du principe actif. En 2013, le groupe japonais API Corp. a ainsi acquis une usine de Mitsubishi Chemical Holdings Group pour proposer à ses clients de tels intermédiaires. Les producteurs de principes actifs proposent également des services de développement en amont de la production industrielle, dans le cadre de modèles qualifiés de « CDMO » (*contract development and manufacturing organization*)⁷⁵. À titre d'exemple, le chimiste britannique Johnson Matthey et le CRO (*Contract Research Organization*)⁷⁶ de la même nationalité que Domainex se sont associés en avril 2016 pour proposer une offre complète dans les phases amont du développement clinique⁷⁷ ;
 - o Les producteurs pour tiers de médicaments proposent également des prestations en amont de la production industrielle et en aval. Les prestations proposées lors de la phase de développement représentaient un marché estimé à 10 Md€ en 2015⁷⁸ ;
 - o L'intégration vers l'amont peut aller jusqu'à la recherche exploratoire. Ce positionnement leur permet de proposer aux laboratoires pharmaceutiques des médicaments prêts à être commercialisés. L'entreprise américaine Aptuit s'est ainsi positionnée de la sorte, avec notamment le rachat du CRO suisse Exquiron en 2016.

Les principales prestations pouvant être intégrées vers l'amont et l'aval par les producteurs pour tiers (CMO) sont indiquées ci-dessous :

Figure 48 – Cœur de métier des producteurs pour tiers et diversification des prestations
(source : Alcimed)



⁷⁵ Cette expression désigne les producteurs pour tiers (CMO) proposant au sein de leur offre des prestations en développement au-delà de la production industrielle, leur cœur de métier.

⁷⁶ Cette expression désigne les sociétés intervenant en sous-traitance lors des étapes de recherche et de développement.

⁷⁷ « Johnson Matthey and Domainex team on API discovery and development », *outsourcing-pharma.com*, par Gareth MacDonald, 19/04/2016.

⁷⁸ Estimation Roland Berger Consultants.

- **Flexibiliser l'outil de production pour accueillir la production de nouveaux produits d'un laboratoire pharmaceutique déjà client.** Le producteur pour tiers de médicaments américain Pathéon a par exemple signé en mars 2016 un contrat « stratégique » (*Flexible Manufacturing Agreement*) avec Amgen, l'une des sociétés *leaders* dans le domaine des biotechnologies. Visiblement sans plan stratégique prédéfini (les modalités de l'accord sont secrètes), le producteur pour tiers de médicaments s'engage ainsi à fournir des capacités « sur mesure » selon les besoins du laboratoire⁷⁹.

En conséquence, trois critères de choix des producteurs par les laboratoires pharmaceutiques gagnent particulièrement en importance : la capacité du sous-traitant à porter une production de l'échelle clinique à l'échelle industrielle ; sa compréhension fine des problématiques réglementaires ; enfin, sa capacité à mettre en œuvre une équipe flexible et bien encadrée pour délivrer les commandes dans les temps impartis.

⇒ Pour des questions de qualité et sécurité d'approvisionnement, un rapatriement de production de principes actifs de l'Asie vers l'Europe et les États-Unis est à l'œuvre.

Actuellement, l'Asie (Chine, Inde) produirait en volume encore 60 à 80 % des principes actifs utilisés sur le marché mondial ; cette proportion s'élevait à moins de 20 % il y a 20 ans⁸⁰. Toutefois, depuis trois à cinq ans, une relocalisation de la production de certains principes actifs vers l'Europe est sensible.

Elle bénéficie notamment du durcissement de l'action des agences sanitaires (FDA, ANSM, etc.), en réaction aux problèmes d'approvisionnement rencontrés auprès de producteurs asiatiques par les laboratoires pharmaceutiques. En effet, les cas de non-conformité majeurs aux *Good Manufacturing Practices* s'avéraient six fois plus élevés en Asie qu'en Europe selon l'ANSM sur la période 2006-2011⁸¹. En 2011, 32 % des inspections en Asie de la DPQM révélaient de tels cas⁸². Ce problème de qualité est couplé en Chine avec une forme d'instabilité politique (problèmes de corruption, fermetures ou reconversions de sites décidées unilatéralement par les autorités publiques, etc.) pouvant entraîner des arrêts d'exploitation soudains. En Inde, l'enjeu de qualité s'ajoute à des menaces sur la propriété intellectuelle révélées au début des années 2010 par plusieurs scandales.

Encore mal chiffré car récent, ce rapatriement de la production est constaté par les industriels européens et leurs fédérations représentatives. S'appuyant sur la fermeture ces dernières années de 10 % des sites chinois de production de principes actifs pour cause de non-conformité avec les exigences des agences sanitaires, le président du Comité Entreprises de l'*European Fine Chemicals Group* (EFCG) affirmait ainsi en octobre 2015 : « *Les grands laboratoires reviennent en Europe pour produire leurs principes actifs. [...] Il y a six ou sept ans, tout le monde croyait que la chimie fine européenne était proche de disparaître, mais le nouvel état d'esprit des clients nous donne l'opportunité unique de repenser nos relations avec les grands laboratoires qui sont tombés amoureux des fabricants asiatiques il y a cinq à sept ans.* »⁸³

Les laboratoires pharmaceutiques sont ainsi prêts à augmenter légèrement leurs coûts pour garantir la qualité de leur approvisionnement en principes actifs⁸⁴. Ce constat s'applique particulièrement à la production pour tiers de principes actifs princeps, qui ne représente seulement que 10 % du prix de production du médicament quand elle peut représenter jusqu'à 40 % pour un principe actif générique⁸⁵. Pour les principes actifs génériques, le phénomène de relocalisation serait donc moins fort.

⁷⁹ « Amgen selects Patheon as a strategic manufacturing partner », *outsourcing-pharma.com*, par Dan Stanton, 15/03/2016.

⁸⁰ « L'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques en Europe : une filière à reconstruire? Besoins, limites et recommandations », intervention de David Simonnet, président du directoire et directeur général du groupe Axyntis, devant l'Académie nationale de Pharmacie, 20/03/2013.

⁸¹ *Évaluation de la politique française des médicaments génériques*, par l'Inspection générale des affaires sociales, 2012.

⁸² Ibid.

⁸³ Traduction d'Alcimed sur la base du texte original suivant : « *Big Pharma companies are returning to Europe for their APIs. [...] Six or seven years ago, the belief was that the European fine chemicals industry was close to decline but the new philosophy of the customers gives us a big opportunity to reconsider our relationships with the Big Pharma companies who fell in love with the Asians five to seven years ago.* »

⁸⁴ Ce coût supplémentaire était estimé à 10 à 15 % par Xavier Jeanjean, directeur commercial d'Isochem, dans un dossier consacré à la chimie fine publié en septembre 2014 au sein du magazine spécialisé IndustriePharma (« Perspectives favorables pour les acteurs de la chimie fine en France »). Avec l'augmentation des coûts de la main-d'œuvre dans les pays asiatiques, de l'ordre de + 10 % /an en Chine, il est fort probable que ce différentiel se soit réduit depuis 2014.

⁸⁵ « 63 sites de chimie fine pharmaceutique en France », *IndustriePharma*, par Sylvie Latieule, 01/09/2013.

Des logiques de (re)localisation différentes selon les activités étudiées

La production de principes actifs pharmaceutiques a connu une dynamique très forte de délocalisation vers les pays asiatiques⁸⁶ et connaît aujourd'hui un mouvement de relocalisation. Cela a notamment été rendu possible par un facteur structurel : les coûts de transport d'un principe actif sont faibles par rapport au coût de la production. La localisation du site de production d'un principe actif a donc une importance stratégique limitée⁸⁷. Il faut toutefois exclure les molécules issues des biotechnologies, dont le lieu de production industrielle doit être localisé à proximité du lieu de développement en raison d'un délai nécessairement court entre la production de la matière active et la formulation.

La production pour tiers de médicaments n'a pas connu un mouvement d'une telle ampleur et les lieux de production sont généralement installés dans un périmètre régional autour de leur marché de destination⁸⁸. Pourquoi ? Trois raisons complémentaires peuvent être avancées.

Une différence survient selon la maturité du produit. D'une part, la production de principes doit être réactive à la demande, souvent constituée de lots de taille plus réduite que les génériques produits en grande série. Elle impose alors de fait une proximité entre le lieu de production et de distribution.

La forme galénique a également son importance. Posant davantage de contraintes logistiques (coût, qualité), le transport de formes liquides sur de longues distances s'avère moins pertinent économiquement que pour des formes sèches. Leurs sites de production restent donc également à proximité de leurs sites de destination. Pour les formes sèches, leur délocalisation vers les pays asiatiques aurait très bien pu advenir ces dernières décennies, en particulier pour des médicaments matures faiblement attractifs. La reprise par des purs producteurs pour tiers de médicaments des sites les produisant par les laboratoires pharmaceutiques, et la rationalisation de la production qui a suivi, aurait justement contribué à éviter un tel phénomène⁸⁹.

Cette proximité entre la production et la distribution admet toutefois des exceptions. En particulier, il peut arriver que pour des produits de haute technicité, les laboratoires concentrent leur production sur un site à dimension mondiale. À titre d'exemple, le laboratoire américain Lilly a concentré sa production d'injectables à Fergersheim (Alsace), dont 95 % sont exportés vers 100 pays différents.

Potentiels de la production pour tiers selon les régions

⇒ **Les États-Unis constituent de loin le premier marché pour les producteurs pour tiers.**

En matière de demande finale, les États-Unis sont toujours le **premier marché mondial** en termes de vente de médicaments. Sa place prépondérante pourrait même se conforter dans les années à venir, selon les dernières estimations d'IMSHealth. Ses parts de marché pourraient ainsi atteindre 41 % d'un marché mondial estimé à 1 230 Md€⁹⁰.

Plusieurs facteurs font également des États-Unis le premier marché pour les producteurs pour tiers, notamment français (marché de la production pour tiers de médicaments estimé à 18 Md€ pour 2017 et des principes actifs à 10 Md€ en 2015) :

- Les exigences de la FDA (*Food and Drug Administration*) qui poussent les laboratoires pharmaceutiques à se tourner vers des fournisseurs fiables ;
- Une R & D particulièrement dynamique autour d'un vivier de *start-up*/PME qui développent de nouvelles molécules et sont en demande de production à façon, n'ayant pas en propre les compétences et capacités nécessaires. Ainsi, 45 nouveaux médicaments ont été approuvés par la FDA en 2015, un record sur les dix dernières années ;
- Parmi ces nouveaux médicaments, 31 % développés en *fast-track* dans des aires thérapeutiques où des besoins urgents à court-terme se font sentir. Pour ces médicaments, des producteurs pour tiers flexibles peuvent être sollicités pour la production à l'échelle clinique puis industrielle.

⁸⁶ Selon l'ANSM, plus de 35 % des matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments en France provenaient de trois pays : l'Inde, la Chine et les États-Unis.

⁸⁷ *Industrie du médicament : mettre la fiscalité en perspective*, rapport d'information n°427 au Sénat, par M. Jean-Jacques JEGOU, 2008.

⁸⁸ Ibid.

⁸⁹ « Pharmacie : l'adieu aux usines », *Le Monde*, par Chloé Hecketsweiler, 03/01/2015.

⁹⁰ Données IMS Health citées par latribune.fr, « À quoi rassemblera le marché mondial du médicament dans cinq ans ? », 31/03/2016.

⇒ **Les pays d'Europe de l'Ouest constituent le second marché pour la production pour tiers.**

La demande finale reste importante en Europe de l'Ouest, avec toutefois des **écarts selon les pays**. Les ventes de médicaments sont en progression en Allemagne, au Royaume-Uni (2 à 5 % / an de croissance des ventes en valeur entre 2014 et 2018) ou encore en Italie (1 à 4 %). À l'inverse, leur dynamique est négative en France et en Espagne (- 1 %) ⁹¹.

L'Europe de l'Ouest est un marché conséquent pour la production pour tiers, avec notamment un marché de la production pour tiers de médicaments estimé à 15 Md€ en 2017 et un taux de croissance annuelle de 9 % entre 2011 et 2017 ⁹². La région affiche toutefois une R & D faible par rapport aux États-Unis qui limite la mise sur le marché de nouveaux médicaments, et par extension la demande en production à façon. **Les dépenses de R & D ont augmenté presque deux fois moins vite entre 1990 et 2010 que le leader américain.**

⇒ **Malgré une demande finale forte, la demande en production pour tiers est plus faible dans les pays d'Europe de l'Est.**

L'Europe de l'Est couvre des **marchés de demande finale dynamique** pour le médicament comme la Pologne et la République tchèque. Les ventes sont notamment tirées par des réseaux d'hôpitaux issus de la période soviétique. Des spécificités nationales peuvent être distinguées ; ainsi, le marché polonais est dominé par le générique (environ 70 % du marché en valeur) contrairement à la plupart des autres pays de la zone (Roumanie, 30 % ; République tchèque, 40 %).

Par ailleurs, un **tissu de production fort s'est structuré localement** avec en particulier la présence de filiales de laboratoires pharmaceutiques implantés depuis les années 1980. Les contrats de production pour tiers passés dans la région restent donc faibles au regard des deux autres zones décrites précédemment. La demande en production pour tiers de médicaments était ainsi estimée à 2 % du marché mondial – pour rappel, la France représente près de 5 % du marché mondial. Avec une croissance annuelle moyenne estimée à 14 % entre 2011 et 2017, elle croît toutefois rapidement.

⇒ **Les BRIC (Brésil, Russie, Inde, Chine) représentent des marchés particulièrement prometteurs à condition de surmonter des barrières à l'entrée importantes.**

La demande en médicaments connaît une hausse rapide aussi bien en Inde (10 à 13 % de CAGR entre 2014 et 2018) qu'au Brésil (13 à 16 %) ou en Chine (11 à 14 %). Le marché russe continue également de progresser rapidement avec un CAGR de 7 à 10 %. Ces marchés émergents représentent des potentiels forts pour les industriels des pays matures, alimentés notamment par deux constats :

- L'outil de production local peine à répondre à certaines demandes sur des segments attractifs (injectables, stériles, etc.).
- La demande finale et les laboratoires pharmaceutiques de ces pays témoignent d'une certaine défiance vis-à-vis de la production locale. Ce phénomène est particulièrement fort dans les pays asiatiques. Ainsi, le tissu dense de producteurs de génériques en Inde et en Chine entraîne mécaniquement une demande forte en principes actifs.

La pénétration de ces marchés peut toutefois être complexifiée par de fortes barrières à l'entrée. Au rang de ces dernières comptent la culture et les attentes des populations locales, mais également les mesures protectionnistes qui peuvent être mises en place par les autorités publiques.

Le Plan russe Pharma 2020 en est une bonne illustration. Lancé en 2009, ce plan vise à atteindre 50 % d'autosuffisance en médicaments en 2020 (contre seulement 22 % en 2010) à travers le développement d'une filière locale forte. Comme la R & D, la production locale de médicaments est de ce fait fortement incitée sur le plan financier par rapport aux importations ⁹³ - les subventions peuvent aller jusqu'à 50 % des coûts de production pour des entreprises produisant de nouveaux médicaments. Cette politique de substitution des importations ouvre des opportunités pour les fabricants étrangers, y compris français. En s'associant avec des entreprises locales, ils peuvent lancer des unités de production en Russie « à moindre frais ». Mais du retour des

⁹¹ Données IMS Health.

⁹² *The CMO Market Outlook to 2017*, par ScripInsights, 2012.

⁹³ "Pharma 2020: Russia Marching Towards Self-sufficiency?", DRG, par Yulia Privolnev, 28/01/2016.

industriels rencontrés dans le cadre de l'étude, cette politique pèserait également sur leurs exportations vers l'un des marchés mondiaux les plus dynamiques.

Analyse de l'offre internationale en production pour tiers

⇒ L'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest sont tournées vers la qualité quand l'Europe de l'Est et l'Asie jouent plutôt la différenciation par les coûts.

Au niveau mondial, deux différences fortes peuvent être notées entre la production pour tiers de principes actifs et celle de médicaments :

- Dans la mesure où les logiques de localisation de la production sont différentes selon les activités, comme présenté ci-dessus, la demande en production pour tiers de médicaments sur un marché s'oriente généralement vers une offre régionale quand celle en principes actifs s'oriente vers une offre mondialisée⁹⁴.
- **Pour les producteurs pour tiers, la production pour tiers de médicaments offre des possibilités de différenciation par la qualité des produits plus faibles que le principe actif⁹⁵.** La production d'un principe actif est en effet composée de 10 à 20 étapes chimiques qui offrent autant de marges d'amélioration au niveau de la qualité, donc de différenciation. Certes, le degré de complexité de la production pour tiers de médicaments varie fortement selon les formes galéniques concernées, mais la production pour tiers de médicaments des formes sèches, qui constitue encore la forme galénique dominante⁹⁶, obéit à un processus de production relativement standardisé. De ce fait, l'offre en production pour tiers de médicaments paraît davantage standardisée au niveau mondial par rapport à la production de principes actifs, où des différences de qualité fortes subsistent entre les pays occidentaux et les pays émergents sur des produits requérant un certain niveau de technicité.

Ces différences étant posées pour les activités étudiées, des différences peuvent être également constatées entre les espaces géographiques en termes de capacité industrielle et de positionnement stratégique.

En Amérique du Nord, le tissu de production de principes actifs s'est considérablement affaibli suite aux vagues de délocalisation vers l'Asie. **Toutefois, aux États-Unis, une embellie peut être actuellement constatée et illustrée par des investissements industriels dynamiques⁹⁷.** Ces derniers sont fortement orientés vers le renforcement de capacités sur des médicaments et des technologies de niche pour répondre à une demande en hausse. Ils incluent par exemple la fusion des producteurs pour tiers Cambridge Major avec AAIPharmaservices pour le renforcement l'ouverture de nouvelles de lignes de production de molécules à haute activité à destination de la pharmacie par les groupes chimiques Albemarle et Sigma-Aldrich. L'industrie peut par ailleurs bénéficier d'avantages structurels forts, notamment une énergie à bas coût et des réglementations sociales plus souples qu'en Europe de l'Ouest. En termes de production pour tiers de médicaments, l'offre locale est importante et très diversifiée avec une présence de groupes internationaux sur des marchés de volume comme de niche. L'intensité concurrentielle très forte entraîne une guerre des prix depuis de nombreuses années.

En Europe de l'Ouest, la production de principes actifs est une industrie puissante **concentrée sur trois pays** : l'Allemagne, l'Italie et la France. Cette industrie bénéficie d'un **solide savoir-faire**, la concurrence se faisant principalement par la qualité. Elle assure 28 % de la production mondiale en valeur. Dans le domaine de la production pour tiers de médicaments, la concurrence est très forte, couvre une offre diversifiée de formes galéniques et correspond à des positionnements stratégiques multiples, incluant des segments de niche (à titre d'exemple, en 2012, 70 producteurs pour tiers de médicaments européens produisaient déjà des injectables⁹⁸).

En Europe de l'Est, la **production de principes actifs est peu développée** et concentrée en Ukraine et en Pologne. L'industrie croît toutefois rapidement, ce qui accroît la pression sur le marché mondial en tirant les prix vers le bas. L'industrie de la production pour tiers de médicaments est **plus mature**, même si elle reste moins importante qu'en Europe de l'Ouest ou aux États-Unis et avec peu de grands groupes de sous-traitance. Avec

⁹⁴ Une précision doit toutefois être apportée : les produits biologiques « voyagent » moins bien que les produits chimiques. De ce fait, leur production est bien plus localisée à proximité des usines où ils seront transformés en médicaments.

⁹⁵ Cette différence est une question industrielle. La synthèse chimique fournit des marges d'amélioration fortes par rapport à la production de formes galéniques, globalement standardisée.

⁹⁶ À titre d'exemple, en France, les formes sèches orales représentaient encore 68,7 % des conditionnements vendus en ville (source : *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*, par l'ANSM, juin 2014).

⁹⁷ "U.S. API Manufacturing and Sustainability : Region Narrow Focus on Specialty Niche Areas" Thomson Reuters, par Joshua Gilpatrick, 15/01/2014.

⁹⁸ *The CMO Market Outlook to 2017*, ScripInsights, 2012.

des salaires bien plus bas que dans ces deux dernières régions, elle s'inscrit dans la concurrence internationale en jouant la compétitivité coût tout en tirant les bénéfices de son intégration au sein de l'Union européenne (aides financières, réglementations environnementales, etc.). Elle réussit également à proposer un niveau de qualité proche de l'Europe de l'Ouest ou des États-Unis et des capacités sur des segments de marché de niche comme les injectables.

En Asie, où l'industrie de production pour tiers s'est rapidement développée depuis une vingtaine d'années, les entreprises **intègrent généralement la production de principes actifs et la production pour tiers de médicaments**, la barrière étant poreuse entre ces deux activités. Sur la première activité, l'offre est riche et souvent positionnée en début de chaîne, sur des intermédiaires ou des molécules à faible valeur ajoutée, principalement des génériques. En termes de la production pour tiers de médicaments, l'offre est également forte et orientée vers les gros volumes. Comme l'Europe de l'Est, l'avantage comparatif de l'Asie est la faiblesse du coût de sa main-d'œuvre, lui permettant d'être très concurrentielle sur des productions à faible valeur ajoutée et généralement faiblement attractives en termes de marché. Elle profite par ailleurs de pressions réglementaires moindres sur les aspects Hygiène qualité sécurité environnement (HQSE).

⇒ Les grandes entreprises mondiales de production de principes actifs pour tiers sont majoritairement indiennes.

Le développement de géants pharmaceutiques permet à l'Inde de s'inscrire parmi les deux *leaders* mondiaux de la production de principes actifs en volume, avec la Chine.

Figure 49 - Principaux fabricants mondiaux de principes actifs pour tiers (source : analyse Alcimed sur la base de données Industry Guide et de recherches spécifiques sur les entreprises)

Dr Reddy's 20 000 employés ± 60 références de PAP		
TAPI (Teva Active Pharmaceutical Ingredients) 5 000 employés ± 300 références de PAP		
Aurobindo 11 500 employés ± 200 références de PAP		
Cipla 22 500 employés ± 200 références de PAP		
Sandoz (Novartis) NR ± 20 références de PAP		
Ranbaxy / Sun Pharma 22 500 employés ± 300 références de PAP		

⇒ Les *leaders* mondiaux de la production pour tiers de médicaments sont américains et européens.

Sur le marché de la production pour tiers de médicaments, les grands groupes ne sont pas asiatiques mais occidentaux, principalement états-uniens et européens. Plusieurs entreprises sont issues de grands laboratoires pharmaceutiques ou de groupes plus généralistes ayant lancé leur propre activité de sous-traitance, comme le groupe suisse Lonza par exemple. Les entreprises de production pour tiers de médicaments sont indiquées ci-après.

Figure 50 - Principaux producteurs pour tiers de médicaments mondiaux
(source : analyse Alcimed sur la base de données Vision Game et de recherches spécifiques sur les entreprises)

Catalent (pur façonnier) 8 300 employés		
Lonza 11 400 employés		
Evonik 33 400 employés		
Royal DSM 25 000 employés		
Patheon (pur façonnier) 4 000 employés		
Baxter BioPharma Solutions (pur façonnier) NR		
Boehringer Ingelheim BioXcellence (pur façonnier) 2 300 employés		
Fareva (pur façonnier) 10 000 employés		
Aenova (pur façonnier) 4 500 employés		

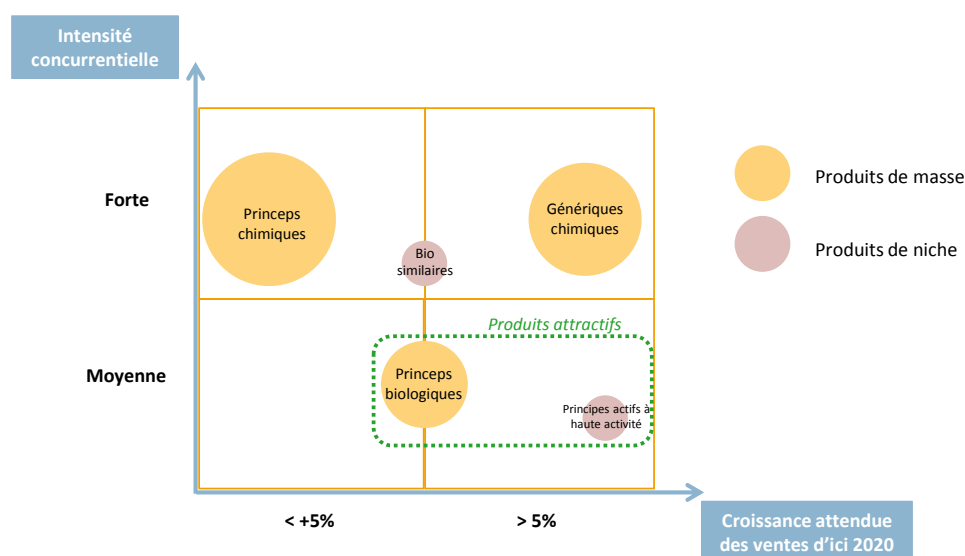
Analyse transversale de l'offre et de la demande

Attractivité des différents segments de marché

Deux axes principaux peuvent être définis pour caractériser l'attractivité d'un marché : l'intensité concurrentielle et la croissance des ventes.

Si l'on croise justement l'offre des acteurs décrits ci-dessus et la demande attendue à l'horizon 2020, deux types de production paraissent particulièrement attractives pour les principes actifs : les principes biologiques et les molécules à haute activité. En effet, si ces productions restent encore bien inférieures en termes de ventes par rapport aux principes chimiques et génériques chimiques, les molécules de haute activité représentant encore un marché de niche, la concurrence y est encore faible et majoritairement concentrée aux États-Unis et en Europe, permettant de limiter la concurrence par les prix des pays asiatiques. Par ailleurs, une croissance annuelle moyenne au moins égale à 5 % est attendue à l'horizon 2020.

Figure 51 – Attractivité des segments de marché de la production de principes actifs au niveau mondial (source : Alcimed)

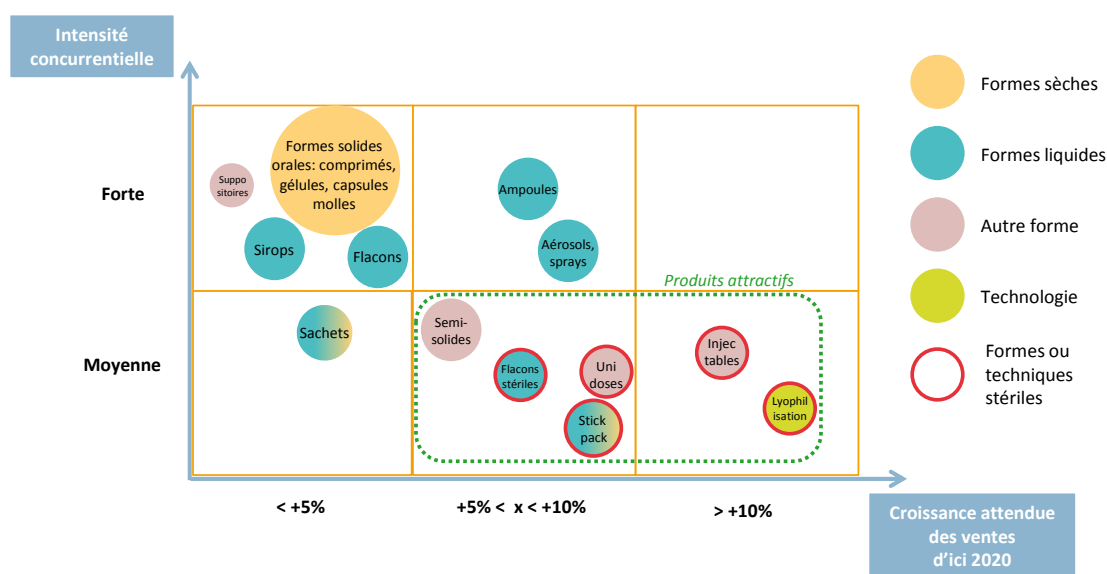


En raison de la faible intensité concurrentielle sur le marché et leur haut niveau de technicité, les principes biologiques et les principes actifs à haute activité offriraient une valeur ajoutée globalement plus intéressante que les autres produits.

Ce raisonnement est toutefois schématique dans la mesure où la valeur ajoutée d'un produit relativement aux autres produits d'un secteur dépend d'une combinaison de variables bien plus large (pouvoirs de marché sur la chaîne de valeur selon les pays, capacités de négociation du producteur pour tiers vis-à-vis de la clientèle, importance de l'aire thérapeutique du produit, etc.), même si l'intensité concurrentielle et la technicité du produit constituent deux variables déterminantes. De ce fait, certains principes chimiques, voire génériques, pourront offrir une valeur ajoutée plus intéressante que certains principes biologiques ou principes actifs à haute activité. Doit alors s'appliquer un raisonnement au cas par cas.

Concernant les produits de la production pour tiers de médicament, plusieurs segments devraient connaître une croissance intéressante, (dans les pays émergents en particulier pour les formes sèches) mais font l'objet d'une concurrence forte au niveau international. C'est le cas des formes solides orales et de la plupart des formes liquides (sirops, flacons, ampoules, aérosols). Les segments sur lesquels la concurrence reste encore limitée sont ceux impliquant l'utilisation de la stérilisation, dont les technologies sont encore peu développées. Ils sont encore pour beaucoup des segments de niche, mais avec une croissance prometteuse supérieure à 5 % par an.

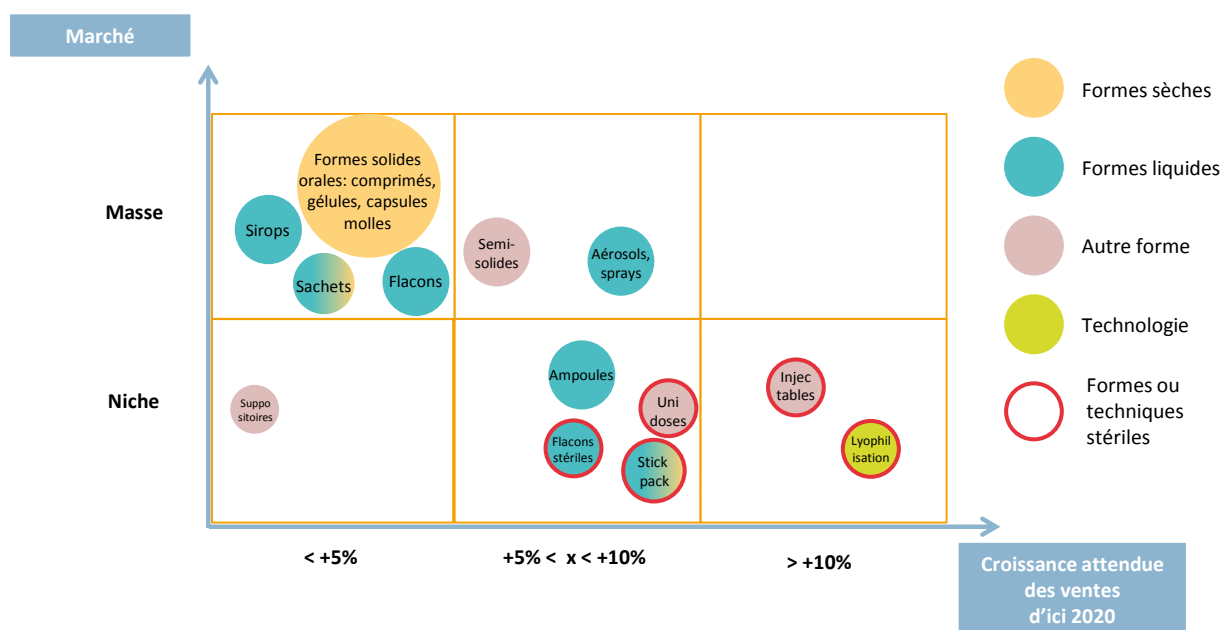
Figure 52 – Attractivité des segments de la production pour tiers de médicaments au niveau mondial (source : Alcimed)



Comme pour les principes actifs, les produits attractifs identifiés dégageraient une valeur ajoutée plus importante. Mais encore une fois, une diversité de variables rentre en compte, notamment la maturité du médicament. De ce fait, certains médicaments sous forme solide orale pourront avoir une plus grande valeur ajoutée que d'autres sous forme injectable ou *stick-pack*.

Le graphique ci-dessous révèle que les segments qui devraient connaître les plus fortes croissances sont principalement des segments « de niche ».

Figure 53 – Segments de niche et de masse dans la production pour tiers de médicaments au niveau mondial (source : Alcimed)



Ce constat est essentiel pour éclairer les réflexions stratégiques sur la production pour tiers de médicaments français. En effet, si les formes solides orales ou les formes liquides comme les sirops ou flacons non stériles devraient connaître une croissance moins rapide que d'autres formes, elles concentrent encore l'essentiel des ventes. De ce fait, l'orientation vers les produits attractifs ne doit pas se faire aux dépens des productions de masse, mais bien en parallèle d'un renforcement sur ces dernières.

Aussi bien sur la production de principes actifs que la production pour tiers de médicaments, la bonne croissance des produits de niche contribue à augmenter la proportion des petites séries dans la production pharmaceutique⁹⁹. Ce mouvement est d'autant plus fort au sein de la production pour tiers que les laboratoires pharmaceutiques vont confier aux producteurs pour tiers de médicaments des productions en petite série qu'ils ne peuvent produire avec une rentabilité suffisante, comme cela a été vu précédemment.

Zoom sur les segments porteurs

⇒ Le biologique continue de tirer le marché pharmaceutique mondial, aussi bien dans les pays matures qu'émergents.

Le marché des produits biologiques continue de croître plus rapidement que le marché pharmaceutique. En 2013, cette croissance s'était élevée à 9 % pour des ventes totales s'élevant à 182 Md€¹⁰⁰, alors que le marché du médicament progressait de 5 %. Si le poids des produits biologiques est plus fort sur les marchés matures (27 % des ventes aux États-Unis pour seulement 8 % sur les marchés émergents en 2013), leur croissance s'avère plus dynamique sur les marchés émergents. Ainsi, le marché a crû de 14 % dans les *pharmerging*¹⁰¹ contre 11 % pour les États-Unis ou 6 % pour les cinq premiers marchés européens¹⁰².

En 2017, les produits biologiques pourraient représenter un marché de 222 Md€. Sur ce volume, les principes biologiques restent largement dominants, puisque le segment des biosimilaires pourrait représenter encore un

⁹⁹ Le lien entre les produits de niche et l'orientation vers les petites séries était déjà souligné dans un rapport du Leem, de Polepharma et de la DDTEFP (Direction départementale du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle) Eure et Loire publié en 2007 et intitulé : *Anticiper l'évolution des métiers et de l'emploi : quels besoins des entreprises de Polepharma ?*

¹⁰⁰ *Perspectives du marché mondial des biosimilaires*, par Smart Pharma Consulting, 2015.

¹⁰¹ Cette notion regroupe les marchés pharmaceutiques émergents (Chine, Inde, Russie, Brésil, etc.).

¹⁰² Données IMS Health.

marché très marginal avec seulement 10 Md€¹⁰³. À titre de comparaison, le marché du générique devrait représenter au total 390 Md€ la même année¹⁰⁴.

Par ailleurs, les produits biologiques concentrent en France environ 75 % des investissements R & D des grands laboratoires pharmaceutiques, même si certains analystes prévoient un rééquilibrage entre le chimique et le biologique à horizon 2025-2030¹⁰⁵.

⇒ **Les molécules de haute activité pourraient représenter 60 à 70 % de la valeur de la production pharmaceutique d'ici sept à dix ans.**

Représentant 25 % des nouvelles molécules en développement, **le marché des molécules dites de haute activité est estimé à 11,5 Md€ en 2018**, avec une demande principalement tirée par les États-Unis¹⁰⁶. Sur ce marché, les molécules de haute activité issues de la synthèse chimique représentent environ 75 % des ventes, contre 25 % pour la bioproduction. Environ 30 % des capacités sont aujourd'hui dédiées à de la production pour tiers, une proportion qui devrait progresser significativement d'ici 2012¹⁰⁷.

Si les prévisions varient fortement selon les analyses, leur potentiel de développement est jugé très bon. Ainsi, elles pourraient représenter 60 à 70 % en valeur de la production pharmaceutique d'ici sept à dix ans¹⁰⁸. Principal moteur de marché : la croissance de leurs principales aires d'application, l'oncologie et l'usage de prostaglandines en ophtalmologie et gynécologie.

Ajoutant à leur potentiel de marché pour les producteurs de principes actifs français, ces molécules sont essentiellement produites en Amérique du Nord et en Europe car elles requièrent des unités pilotes de haute technicité, même si un développement de l'Asie sur ce segment pourrait être attendu à moyen terme. Par ailleurs, leur production est assurée majoritairement en propre mais commence à être externalisée auprès de producteurs pour tiers disposant de l'expertise nécessaire comme Dishman (Inde), SAFC (Allemagne), Fresenius Kabi (Allemagne), Aesica (Royaume-Uni), Novasep (France) ou encore Lonza (Suisse).

⇒ **Le stérile et notamment les stériles injectables sont également des segments en fort développement au niveau de la galénique.**

Le marché des **stériles injectables** apparaît également comme un segment de marché très porteur. Il était estimé à 275 Md€ en 2014, dont 52 % pour le biologique et 38 % de pour de petites molécules¹⁰⁹.

Dans le biologique, les principaux produits sont des anticorps monoclonaux (37 %), les vaccins et l'insuline (20 %). Pour le segment des petites molécules, qui connaît un CAGR de 7 %, l'oncologie et les anti-infectieux représentent plus de 50 % du marché. Par ailleurs, le principal moteur de marché est constitué par les injectables génériques, qui pourraient connaître une croissance annuelle de 10 % entre 2013 et 2020.

Le marché de la sous-traitance pour le stérile représente un marché encore restreint (5,5 Md€) mais connaît une croissance de 11 % par an. Là encore, l'expertise en externalisation est concentrée aux États-Unis et en Europe autour d'entreprises comme Catalent, Baxter, Vetter, Pfizer Centersource, Akorn ou Althea.

Zoom sur la production pharmaceutique dans huit pays d'intérêt

Les caractéristiques de la production sont approfondies dans huit pays d'importance pour l'industrie pharmaceutique. Cinq pays font l'objet d'une analyse synthétique (Canada, Inde, Italie, Pologne et Suisse) et trois d'une analyse plus poussée (Allemagne, Chine, Royaume-Uni).

¹⁰³ *Perspectives du marché mondial des biosimilaires*, par Smart Pharma Consulting, 2015.

¹⁰⁴ Données IMS Health.

¹⁰⁵ Estimation issue des entretiens réalisés dans le cadre de l'étude, 2016.

¹⁰⁶ « Developments in high potency API manufacturing », *Speciality Chemicals Magazine*, juillet 2013.

¹⁰⁷ *High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPI) Market Analysis*, par Grand View Research, 2016.

¹⁰⁸ « Perspectives favorables pour les acteurs de la chimie fine », *IndustriePharma* n°82, septembre 2014.

¹⁰⁹ *The Fertile Market of Sterile Injectables*, par CPhI Pharma, 2015.

Panorama du marché

Avec 2,4 % des parts de marché, le Canada est le 10^e marché pharmaceutique mondial¹¹⁰. Il s'élève à 19,5 Md€ et employait 26 000 personnes en 2014. La production pharmaceutique est estimée à 6,9 Md€.

Le Canada est davantage une terre de production que de recherche. Les multinationales pharmaceutiques dépensent moins de 1 % de leurs investissements directs en R & D au Canada¹¹¹ et le pays ne dispose pas d'acteurs avec une ampleur mondiale (Apotex, AAPharma, Valeant). Parallèlement, de nombreux groupes internationaux ont des capacités de production sur le territoire : Johnson & Johnson, Pfizer, Sanofi Pasteur ou encore Merck and Co ou GlaxoSmithKline Inc. La production pharmaceutique connaît toutefois un affaiblissement depuis cinq ans, du fait principalement d'un désengagement des laboratoires pharmaceutiques et une délocalisation croissante vers les pays émergents. De nombreux sites sont ainsi repris par des producteurs pour tiers, locaux ou internationaux, dont le secteur est en voie de consolidation.

Offre et demande

Le Canada produit localement des principes actifs et des médicaments avec l'objectif principalement de servir le marché nord-américain, bénéficiant de la proximité avec les États-Unis. Plus de la moitié de la production est ainsi exportée. Les aires thérapeutiques d'excellence du pays sont l'oncologie, les troubles SNC (lymphome primitif du système nerveux central) et les cellules souches. Les entreprises de production disposent par ailleurs d'une expertise historique sur des formes complexes comme les produits injectables, le stérile ou les petites molécules, dans le cadre de productions en petites séries.

Entre 2000 et 2010, l'offre s'est par ailleurs développée rapidement sur les génériques, tirée par le « mur des brevets » et des politiques incitatives des pouvoirs publics jusqu'en 2010 (21 % de croissance en 2007 par exemple). Depuis 2010, le générique a toutefois connu un ralentissement même s'il représente encore le gros des exportations du pays. L'offre s'oriente davantage aujourd'hui sur les biotechs, qui connaissent entre 10 et 20 % de croissance annuelle depuis dix ans. Environ 110 sociétés de biotechnologies développent ainsi de nouveaux médicaments dans le sillage d'une spécialisation du pays vers ce type de production.

La production souffre toutefois d'une dépendance forte aux importations, qui alimentent plus de 60 % de la demande locale. Ces importations sont en provenance pour un tiers des États-Unis et pour près de 45 % de l'Union européenne. La balance commerciale canadienne connaissait ainsi un déficit de 8,1 Md€ en 2013.

Compétitivité

La compétitivité de l'industrie canadienne repose en grande partie sur des orientations prises au niveau national pour favoriser les productions attractives. Des programmes ont été mis en place pour soutenir le développement de médicaments spécialisés et de la biotechnologie, en particulier au sein des PME : le PARI (Programme d'aide à la recherche industrielle), offrant depuis 60 ans un soutien technique aux PME dans leur processus d'innovation ; le PAIE, programme pilote prévoyant un montant de 18 M€ pour aider les PME à accéder à des services commerciaux ou à de l'aide technique afin de commercialiser plus rapidement les meilleures innovations ; enfin, le RS & DE (Recherche scientifique et développement expérimental), incitations fiscales visant à encourager les entreprises canadiennes à effectuer leur R & D au Canada.

Toutefois, la compétitivité de la filière est entravée par des difficultés structurelles. La mise sur le marché de nouveaux médicaments est un processus long, souvent supérieur à vingt mois. Le prix des génériques est plus élevé que dans la plupart des pays mais les prix pharmaceutiques canadiens sont globalement plus bas. Par ailleurs, ils sont contrôlés par le PMPRB¹¹² (*Patented Medicine Prices Review Board*) qui en cas d'excès peut ordonner une baisse de prix et/ou une compensation égale aux excédents de revenus. Enfin, le Québec a mis en place un panel de mesures de soutien au secteur pharmaceutique (*i.e.* crédit d'impôts, subventions, politique de prix généreuse) mais celles-ci ne se seraient pas accompagnées de retombées significatives en termes d'activité et d'emploi¹¹³.

¹¹⁰ *Le marché mondial du médicament*, par Leem, 2014.

¹¹¹ *L'industrie pharmaceutique canadienne et ses perspectives*, par Industrie Canada, 2014.

¹¹² Le PMPRB est l'organisme de régulation des prix des médicaments remboursable au Canada.

¹¹³ « L'aide financière à l'industrie pharmaceutique québécoise : le jeu en vaut-il la chandelle ? », *Revue Interventions économiques*, par Marc-André Gagnon, 2012.

Panorama du marché

L'Inde est un pays majeur dans la production de principes actifs pour tiers, pour lesquels le pays est second exportateur mondial après la Chine, et la production pour tiers de médicaments de génériques. Le tissu de production est fortement atomisé avec près de 3 000 petites entreprises, les multinationales représentant seulement 20 à 25 % de la valeur du marché des CMO. Les trois principaux laboratoires pharmaceutiques indiens sont Ranbaxy, Dr Reddy's et Cipla.

La sous-traitance pharmaceutique a connu un développement rapide depuis vingt ans, en servant le marché mondial. Ainsi, 25 % des médicaments présents aux USA viennent d'Inde. S'il est important en volume, le marché des producteurs pour tiers est plus faible en valeur avec 4,7 Md€ en 2015 en raison d'une prédominance de produits à faible valeur ajoutée¹¹⁴.

Ayant connu ces dernières années des difficultés au niveau de la qualité de ses produits et du respect de la propriété intellectuelle, l'Inde connaît toutefois une montée en gamme de son industrie. Elle possède ainsi le plus grand nombre d'usines de production (> 200) approuvées par la FDA hors États-Unis.

Offre et demande

L'Inde dispose d'une offre importante mais peu tournée vers le haut de gamme et les productions spécialisées. Le générique représente 70 à 80 % des produits, l'Inde assurant la production de 40 % des génériques présents aux USA. Les nouvelles formes galéniques et les principes actifs attractifs sont encore limités.

De ce fait, l'offre peine de plus en plus à répondre à la demande locale, alors que les entreprises indiennes couvraient 95 % des besoins du pays en 2005¹¹⁵. Les importations depuis la Chine couvrent 30 % des besoins en principes actifs du pays, en particulier en matière d'antibiotiques. Cette situation incite également les grands laboratoires pharmaceutiques indiens à investir dans des pays avec un historique de production plus spécialisé, notamment en Europe, pour sécuriser leurs approvisionnements sur certains produits.

Les laboratoires indiens cherchent également à diversifier leur portefeuille. Ils se sont engagés dans la recherche de nouvelles entités chimiques depuis les années 1990 et investissent aujourd'hui 6 à 8 % de leur chiffre d'affaires en R & D.

Compétitivité

L'obligation depuis 2005 pour toutes les usines indiennes de respecter les bonnes pratiques de fabrication n'a pas suffi à éviter les scandales liés à la falsification de données « qualité » survenus au début des années 2010. À la suite de ces événements, la demande des groupes internationaux pour la sous-traitance indienne s'est fortement ralentie.

Ces scandales ont eu un impact bien plus fort que dans d'autres pays asiatiques comme la Chine. L'Europe a notamment suivi la FDA pour bannir certains sites indiens de la liste de leurs fournisseurs. Ces difficultés sont renforcées par un contrôle des prix des médicaments par l'autorité nationale de fixation des prix (NPPA – National Pharmaceutical Pricing Authority) jugé instable par les acteurs de la filière.

L'Inde reste toutefois un acteur clé sur la scène internationale. Sa compétitivité repose principalement sur des compétences importantes dans une filière pharmaceutique déjà mature par rapport à d'autres pays comme la Chine. Le coût de la main-d'œuvre reste par ailleurs plus faible qu'en Europe et aux États-Unis.

¹¹⁴ *Le marché pharmaceutique indien*, par Data Monitor, 2014.

¹¹⁵ *Study of strategies of top 30 Indian pharmaceutical companies by domestic turnover to succeed globally*, Shrivastava, Vivek Kumar, 2013.

Panorama du marché

L'Italie est une filière pharmaceutique forte au niveau européen, y occupant le rang de quatrième producteur de médicaments. C'est également un marché de demande important, représentant 3,3 % de la demande mondiale.

La filière est fortement tournée vers l'international. Premier exportateur en Europe, 70 % de la production se destinait à l'étranger en 2014. Le pays attire les investissements : il est le premier pays de destination pour les USA, l'Allemagne ou la Suisse¹¹⁶.

Ces investissements lui permettent d'afficher de bonnes performances financières en termes de production, le chiffre d'affaires de cette activité ayant augmenté de 2 % par an en moyenne entre 2008 et 2013 et la productivité de 4 %. Mais dans le même temps les entreprises ont fortement rationalisé leur production, entraînant une érosion de 17 % des effectifs du secteur ces dix dernières années.

Actuellement, la production est assurée par 174 sites et 62 000 employés. Le tissu industriel est globalement atomisé. L'Italie ne dispose pas de « géants » de l'industrie pharmaceutique mais peut s'appuyer sur un réseau de PMI très actives et fonctionnant en réseau (Menarini, Sigma Tau, Recordati, Zambon, etc.), notamment dans la sous-traitance. Par ailleurs, elle a vu s'implanter sur son territoire les usines de producteurs pour tiers de médicaments d'ampleur internationale (Aesica, Catalent, Famar, Patheon, etc.) qui bénéficient d'une main-d'œuvre avec un bon niveau de qualification.

Offre et demande

L'Italie s'inscrit parmi les pays *leaders* de la fabrication pour tiers de principes actifs, avec environ 10 % des parts de marché mondiales en valeur¹¹⁷. La production de principes actifs et d'intermédiaires représente environ 7 % de la production chimique nationale¹¹⁸. Elle est reconnue de haute qualité, avec un savoir-faire souvent historique et un positionnement fort dans des aires spécialisées comme l'oncologie ou les maladies cardiovasculaires.

La production de génériques est par ailleurs en rapide développement dans l'optique de servir un marché local déjà fort. Les génériques représentent en effet 41,5 % des ventes en valeur en 2013, hissant l'Italie au quatrième rang européen en proportion – les premiers marchés sont la Pologne (55 %), la Lettonie (46 %) et la Croatie¹¹⁹. Avec 18,8 Md€ d'imports, la filière locale doit toutefois composer avec une dépendance forte aux importations qui contrebalancent les bonnes performances à l'export.

Le pays concentre également ses efforts de R & D dans le domaine des biotechnologies, qui représentent 45 % des produits en développement. Le pipeline des laboratoires inclut plus de 400 produits dans le domaine, dont 123 en phase III clinique. Mais la production reste encore limitée, le premier produit issu de la R & D des biotechs italiennes ayant obtenu une autorisation de commercialisation seulement en 2013.

Compétitivité

L'industrie italienne souffre particulièrement de délais longs d'accès sur le marché pour de nouveaux médicaments. Les nombreuses étapes de la procédure d'AMM italienne génèrent une moyenne de 427 jours de délais contre 80 jours en Allemagne, 109 au Royaume-Uni et 221 jours en Europe. En conséquence, l'Italie a enregistré le plus faible nombre de lancements de nouveaux médicaments de l'UE entre 2001 et 2013. Cette contreperformance impacte directement les perspectives de débouchés locaux pour les sous-traitants locaux. Traditionnellement peu interventionnistes en matière pharmaceutique, les autorités publiques italiennes ont toutefois pris plusieurs mesures pour réduire les temps de *time to market* : création d'une nouvelle classe de médicaments, les *Class non negotiated*, procédure *fast-track* de 100 jours pour des médicaments dans des aires thérapeutiques où les besoins sont urgents, etc.

En moyenne 15 % plus bas que l'Allemagne ou la France, les prix des médicaments impactent également fortement la compétitivité des fabricants.

Malgré tout, du retour des industriels, l'Italie est aujourd'hui un pays propice à l'investissement en production pharmaceutique. Sont particulièrement mis en avant la flexibilité du droit du travail, la richesse des compétences disponibles et le soutien des autorités publiques au niveau aussi bien gouvernemental que local, qui témoignent d'une réelle volonté de développement industriel du pays.

¹¹⁶ « Italy's evolving pharmaceutical market », *Pharma Voice*, par Kim Ribbink, septembre 2015.

¹¹⁷ *Competition in the World APIs Market*, Associazione Produttori Chimico Farmaceutici Generici, 2015.

¹¹⁸ *The Chemical Industry in Italy 2014*, par Federchimica, 2014.

¹¹⁹ *The Pharmaceutical Industry in Figures*, par Efpia, 2015.



Panorama du marché

La Pologne est le premier marché d'Europe centrale et le sixième de l'Union européenne. La filière pharmaceutique regroupe 450 entreprises, en particulier des filiales de grands laboratoires pharmaceutiques internationaux. Dix acteurs détiennent 50 % des parts de marché, les trente premiers 83. Toutefois, 80 % des entreprises polonaises peuvent être qualifiées de microentreprises¹²⁰.

Une concurrence forte sévit au sein du secteur, ayant entraîné de nombreuses restructurations depuis 2010. Les effectifs sont ainsi passés de près de 22 000 employés en 2010 à moins de 19 500 en 2013.

Représentant autour de 2,8 Md€ de revenus sur un chiffre d'affaires total du secteur de plus de 5 M€, la production connaît une croissance de 5 % par an depuis cinq ans. Elle est tirée notamment par une demande croissante des laboratoires pharmaceutiques pour la production pour tiers de médicaments, avec des entreprises *leaders* dans ce domaine telles que Polfa, Polpharma ou Cefarm.

Offre et demande

La production polonaise permet une relative autosuffisance du marché national, couvrant 60 % des besoins en volumes. Cependant, le pays s'avère très dépendant des importations sur des productions spécialisées et des principes actifs, en provenance majoritairement d'Asie.

Si l'industrie nationale propose une offre de produits de plus en plus diversifiée, par exemple sur des injectables à un niveau de qualité souvent égal à la France ou l'Allemagne, cette offre reste dominée par les génériques et formes galéniques simples. Les génériques représentent ainsi 60 % de la production en valeur et près de 90 % en volume, calquant leur importance dans la demande nationale.

Avec - 2,1 Md€ en 2013 pour un marché s'élevant à 5,3 Md€, la balance commerciale de la Pologne s'avérait ainsi négative en 2013. Elle résulte de fortes importations de produits à forte valeur ajoutée et/ou de principes, peu compensées par l'export – principalement vers des pays européens – de produits à faible coût.

Compétitivité

Le pays a les prix les plus bas au niveau communautaire, aussi bien pour les génériques (43 % sous la moyenne européenne) que pour les médicaments innovants (43 %). Par ailleurs, le « *Reimbursement Act* », à l'œuvre depuis janvier 2012, oblige les entreprises à financer de moitié les coûts supplémentaires de remboursement au-delà de 17 % de dépassement du plafond fixé par les autorités publiques. Cet environnement économique et légal contraint la filière à produire des médicaments à un prix de sortie très bas. Ces caractéristiques de l'industrie pharmaceutique polonaise la rendent particulièrement compétitive vis-à-vis de la concurrence internationale.

Ce positionnement, orienté compétitivité/prix sur des productions à faible valeur ajoutée, est renforcé par l'action des pouvoirs publics, dans la mesure où leur soutien se focalise sur le développement de génériques à bas prix plutôt que sur de nouvelles molécules innovantes. La R & D de l'industrie polonaise reste ainsi particulièrement faible : en 2013, les dépenses dans le domaine étaient 14 fois moins élevées que la valeur de la production pharmaceutique nationale (ce multiplicateur s'élève à 4 en France ou 5 en Allemagne)¹²¹.

¹²⁰ « Polish Pharmaceutical industry », Polish Press Agency, Economic Service, 2013.

¹²¹ *The Pharmaceutical Industry in Figures*, par Efpia, 2015.



Panorama du marché

L'industrie pharmaceutique est puissante et innovante. En 2013, la production s'élevait à 33 Md€ et les dépenses de R & D à plus de 5 M€. Par ailleurs, le pays occupe le deuxième rang au niveau mondial en termes de dépôts de brevets.

En 2014, le secteur employait 42 000 employés au sein de 247 entreprises, qui captaient 10 % du marché mondial du médicament en valeur. La production connaît une croissance continue (+ 3 %/an)¹²². À titre d'exemple, le spécialiste des biotechs, Biogen, indiquait en juillet 2015 son intention d'investir 1 Md€ pour la construction d'une nouvelle usine en 2019, avec à la clé la création de 400 emplois¹²³.

Le marché est dominé par des multinationales parmi les *leaders* au niveau mondial (Novartis, Roche, Actavis, etc.), qui disposent localement d'un tissu de sous-traitants de qualité.

Offre et demande

En comparaison de la production, la demande suisse constitue un marché de faible importance (autour de 4 Md€), tiré par les génériques (+ 1,6 % en 2014 en valeur) et les biomédicaments (+ 30 % depuis 2011). Cette caractéristique a deux conséquences : le marché local est largement autosuffisant et la production orientée très majoritairement vers l'export. Ainsi, 90 % des produits fabriqués en Suisse sont vendus à l'étranger et le solde de la balance commerciale s'élevait à + 28,9 Md€ en 2013.

La production est tournée vers les produits innovants (biotechnologies, formes stériles, injectables, vaccins), pour lesquels l'industrie dispose d'un savoir-faire et d'une expertise reconnus. Cette orientation sur la qualité permet à l'industrie de compenser des coûts de main-d'œuvre 2,3 fois supérieurs aux autres secteurs de l'industrie suisse¹²⁴ et bien supérieurs aux autres pays européens, y compris l'Allemagne et la France.

Compétitivité

La production pharmaceutique suisse bénéficie de caractéristiques structurelles : environnement fiscal incitatif¹²⁵, haut niveau de qualification de la main-d'œuvre, facilités de financement, coopération historiquement forte entre les grands laboratoires pharmaceutiques et les PME, vigueur de la R & D¹²⁶...

Des procédures ont également été mises en place pour accélérer le transfert de la R & D vers la production, faisant de la Suisse l'un des pays les plus performants dans le domaine au niveau mondial. Une autorité unique, l'Office fédéral de l'environnement, a notamment en charge la délivrance des autorisations dans le secteur des biotechnologies et de l'ingénierie génétique. Une option *fast-track* de 140 jours est également possible pour un nouveau produit jugé nécessaire et particulièrement innovant. Résultat : le délai d'obtention d'une licence pour un nouveau produit est en moyenne de onze mois, contre plus de deux ans en Italie par exemple.

¹²² *Le marché du médicament en Suisse*, par Interpharma, 2015.

¹²³ *Biogen looks to build \$1.1bn manufacturing plant in Switzerland*, BioPharma-Reporter.com, par Zachary Brennan, 03/07/2015.

¹²⁴ *Importance de l'industrie pharmaceutique pour la Suisse*, par Interpharma, 2015.

¹²⁵ La fiscalité est l'un des premiers leviers actionnés par la Suisse pour favoriser le développement de la production sur son territoire. À titre d'exemple, les entreprises nouvellement implantées peuvent être exemptées d'impôts cantonaux pendant parfois dix ans.

¹²⁶ À titre d'exemple, les deux premiers groupes suisses Roche et Novartis investissent autour de 18 % de leur chiffre d'affaires en R & D.



Panorama du marché

Marché et industrie du médicament

Le marché allemand occupe le quatrième rang au niveau mondial, avec 5,1 % des parts de marché en valeur¹²⁷. Si ces parts de marché ont largement décru depuis une quinzaine d'années (6 % en 2003), le secteur pharmaceutique reste dynamique en termes d'emploi avec des embauches en croissance continue depuis 2011 (+ 2,2 % en 2014). Il représentait ainsi 112 000 employés en 2014. Le marché est fragmenté et principalement constitué de PME : 70 % des entreprises ont moins de 100 employés et 58 % en ont moins de 20.

Production

L'Allemagne constitue la première production européenne de médicaments et de principes actifs, avec une croissance de 4,8 % en 2014 pour des ventes s'élevant à 30,4 Md€¹²⁸. Quelques *leaders* tirent le marché comme Bayer et Boehringer-Ingelheim. Deux dynamiques peuvent être observées d'une part, une délocalisation croissante des productions à bas coût vers l'Asie ; d'autre part, une consolidation des entreprises, avec une logique de gagner en masse critique.

Le tissu de producteurs est orienté vers la production de principes actifs, qui représente 54 % des entreprises et un revenu de 4,4 Md€. La production de médicaments représente 32 % des entreprises. Par ailleurs, les 14 % restants sont présents sur les deux activités¹²⁹.

Importance de la production pour tiers

La production pour tiers est bien développée en Allemagne sur les principes actifs puisque 73 % des producteurs de principes actifs la mettent en œuvre. Toutefois, elle est moins développée en aval de la chaîne de production puisque 67 % des entreprises façonnent encore pour leur propre compte.

Offre et demande

L'offre allemande est orientée vers les productions à haute valeur ajoutée et jugées attractives dans le cadre de l'étude. Elle est caractérisée par un positionnement fort sur les biotechnologies, possédant les plus grandes capacités unitaires d'Europe sur ce segment (675 000 L/an en fermentation) qui lui permettent d'occuper le deuxième rang au niveau mondial¹³⁰. Les médicaments issus des biotechnologies ont ainsi représenté 20 % du marché du médicament en Allemagne en valeur en 2014, avec 80 % de ces médicaments composés d'insuline et de traitements contre les maladies du système immunitaire/cancer/désordres du système nerveux.

Par ailleurs, l'Allemagne est reconnue comme un *leader* européen sur certaines formes galéniques complexes. Le *leader* européen des formes stériles injectables en production pour tiers, Vetter, est allemand. L'entreprise a annoncé en 2016 un investissement de 290 M€ dans un site de production aux États-Unis pour se rapprocher du marché local¹³¹.

Ces différentes spécialisations permettent au pays d'exporter des molécules et produits façonnés à haute valeur ajoutée, ainsi que des génériques (qui représentent 70 % des médicaments produits en volume). Les importations compensent l'absence de production sur certains types de molécules et produits comme les vaccins ou les antibiotiques. Au global, l'Allemagne bénéficie ainsi d'une balance commerciale largement excédentaire (26 Md€ en 2015), dont 4 Md€ sur des biotechnologies. Les États-Unis représentent un quart des exports, traduisant la présence forte des entreprises allemandes outre-Atlantique.

Compétitivité

L'Allemagne bénéficie de caractéristiques structurelles de son économie. Son tissu industriel est historique mais moderne, les usines disposant d'un outil de production jugé comme l'un des plus performants au niveau européen. Il est par ailleurs composé de PME/ETI solides avec une capacité d'exportation reconnue.

L'industrie bénéficie enfin d'un écosystème stimulant l'innovation et le développement industriel avec des programmes de recherche académique industriels et la présence de nombreux fabricants de machines pour l'industrie pharmaceutique.

¹²⁷ IMS Health.

¹²⁸ *Pharma-Data 2015*, par German Pharmaceutical Industry Association.

¹²⁹ *CRAMS market in Germany*, par Research Moz, 2014.

¹³⁰ *German biomanufacturing guide*, par Germany Trade and Invest, 2011.

¹³¹ *CDMO Vetter to invest \$320m in US-based manufacturing facility*, par Melissa Fassbender, Outsourcing-Pharma.com, 13/07/2016.

Bonnes pratiques et facteurs différenciants

L'Allemagne se différencie d'autres pays, et en particulier de la France, par sa forte capacité d'exportation. Cette caractéristique n'est pas spécifique aux sous-traitants pharmaceutiques même si ces derniers en bénéficient fortement. Ainsi, plusieurs points particuliers et des bonnes pratiques identifiés en Allemagne peuvent être mis en avant :

- La forte présence des acteurs allemands lors des différents salons et conférences du secteur. Cela permet à l'ensemble des sous-traitants pharmaceutiques de mettre en avant leur savoir-faire et de mettre le pied sur de nouveaux marchés. Ainsi, les acteurs sont particulièrement présents lors des salons professionnels asiatiques ce qui leur permet d'être aujourd'hui l'un des pays *leaders* sur le marché chinois.
- La capacité des industriels allemands à travailler ensemble. En effet, dans leurs initiatives à l'export, les industriels n'hésitent pas à se regrouper pour bénéficier des atouts de chacun afin de capter un marché. Cela se traduit notamment par la mise en place d'offres plus étoffées portées par différents acteurs permettant ainsi d'apparaître plus solides et à même de répondre aux marchés. Cette pratique est largement répandue dans l'industrie allemande où les entreprises de taille importante n'hésitent pas à se faire accompagner de leurs sous-traitants et/ou de sociétés de taille plus modeste afin de faire valoir un savoir-faire global générateur de valeur pour tous.

Enfin, la position géographique allemande, au carrefour entre Europe de l'Est et de l'Ouest, est un avantage majeur dans sa capacité à atteindre de nouveaux marchés dynamiques tels que la Pologne ou la Russie.

Regard sur la France

L'Allemagne est perçue par les acteurs français comme le principal concurrent, aussi bien pour les producteurs de principes actifs que pour les producteurs pour tiers de médicaments. Sa capacité à exporter, à valoriser ses savoir-faire et à innover, en particulier dans les biotechnologies, est reconnue aussi bien par ses concurrents français que des acteurs chinois ou britanniques.

En retour, les industriels allemands s'accordent sur la capacité des industriels français à produire à des niveaux de qualité élevée et à constituer des concurrents de poids. Les vaccins, les injectables ou les molécules de haute activité constituent autant de segment de marché sur lesquels la France est clairement perçue comme un *leader* par ses concurrents allemands. De plus, l'adaptabilité de l'outil de production français est saluée alors que les sites allemands bénéficient de capacités de production importantes permettant d'avoir des coûts compétitifs avec une qualité élevée mais moins flexibles.



Panorama du marché

Marché et industrie du médicament

La Chine occupe aujourd'hui le deuxième rang mondial avec 105 Md€ de ventes de médicaments en 2015¹³². La croissance du marché pourrait être moins importante que prévue dans les années à venir en raison du ralentissement économique du pays et de pressions à la baisse sur les prix des médicaments. La hausse du niveau de vie de la population, la mise en place progressive d'un système de protection sociale et la progression attendue des maladies chroniques devraient néanmoins conforter l'intérêt du marché dans les années à venir.

À l'heure actuelle, 7 000 entreprises pharmaceutiques sont enregistrées en Chine. Si le marché est donc constitué d'une multitude de PME¹³³, 50 entreprises accaparent près de 50 % des revenus du secteur. Quelques acteurs locaux dominent (Sinopharm, Harbin Pharma, etc.) mais également les implantations des grands laboratoires pharmaceutiques. Le premier d'entre eux en termes de parts de marché est le britannique AstraZeneca, qui a annoncé en décembre 2015 un plan d'investissement de 1 Md\$ sur dix ans dans le pays, avec l'objectif notamment d'y développer des médicaments innovants dans les maladies respiratoires et le diabète¹³⁴.

Les investissements s'orientent en particulier vers la R & D. Novartis devrait ouvrir un centre de recherche à Shanghai pour un milliard de dollars également et Sanofi a réaffirmé en mai 2016 que le pays constituait sa priorité dans le domaine.

Production pour tiers

S'appuyant sur la faiblesse du coût de sa main-d'œuvre et de son environnement normatif, la Chine s'est positionnée historiquement comme un sous-traitant de l'industrie pharmaceutique mondiale. Le pays est de fait le premier producteur et exportateur de principes actifs au niveau mondial en volume, devant l'Inde, même si ce dernier pays accueille des groupes internationaux *leaders* au niveau mondial¹³⁵. Sa croissance dans la production pour tiers s'est ainsi élevée à 15 % par an entre 2007 et 2013¹³⁶, avec un développement particulièrement fort pour les principes actifs, en particulier les petites molécules.

Au total, la production pharmaceutique dans son ensemble a engendré 19,1 Md€ en 2015, dont 20 % pour la production principes actifs et 80 % pour la production de médicaments. La production pour tiers concerne particulièrement les principes actifs. En effet, elle représente environ 70 % des principes actifs (2,9 Md€) pour seulement 30 % des médicaments façonnés (4,5 Md€). Plus de 60 % des producteurs pour tiers sont positionnés sur les deux activités.

Offre et demande

Les productions à faible valeur ajoutée dominent l'offre chinoise. La production de principes actifs est constituée à 95 % de molécules chimiques et génériques. Une spécialisation nette a été développée autour des antibiotiques pour lesquels la Chine est actuellement en surcapacité de production.

Côté production pour tiers de médicaments, les médicaments matures sous une forme sèche représentent l'essentiel de la production. Certains producteurs évoluent progressivement vers le stérile, mais rencontrent encore des difficultés techniques et peinent à respecter les bonnes pratiques de fabrication. Les importations sont principalement sur des produits à haute valeur ajoutée tels que les biomédicaments. La filière évolue toutefois vers davantage de qualité et de technicité. Plus de 700 entreprises, dont 400 entreprises locales, sont aujourd'hui positionnées sur les biotechnologies, pour 90 % d'entre elles sur la production de biosimilaires.

Cette mutation stratégique vise notamment à développer une production chinoise en réponse à la demande locale, en progression rapide. S'il satisfait l'essentiel de la demande en génériques (85 % des médicaments en volume), le secteur pharmaceutique chinois ne permet pas encore d'assurer une production en volume suffisante sur les génériques à haute valeur ajoutée et les princeps. De ce fait, la Chine importe pour 1,2 Md€ de médicaments principalement d'Europe et d'Amérique du Nord, n'exportant à l'inverse que 3 % de sa production de médicaments façonnés. Sa balance commerciale reste toutefois excédentaire grâce à l'exportation de près de 50 % de sa production de principes actifs (1,9 Md€). Ses premiers pays de destination sont l'Inde et les États-Unis, qui représentent chacun 16 % des exports.

¹³² IMS Health.

¹³³ *L'industrie pharmaceutique, l'innovation et la Chine*, par IHEST, 2015.

¹³⁴ *AstraZeneca, la big pharma qui profite vraiment de l'énorme potentiel de la Chine*, par Jean-Yves Paillé, La Tribune, 16/12/2015.

¹³⁵ Le tissu de production en Chine est peu concentré par rapport à l'Inde, dont la production plus ancienne est assurée en partie par plusieurs multinationales parmi les *leaders* mondiaux.

¹³⁶ *The CMO Market Outlook to 2017*, par ScripInsights, 2012.

Compétitivité

La compétitivité de la Chine repose avant tout sur le faible coût et la bonne qualification de sa main-d'œuvre, ainsi que la faiblesse de ses réglementations HQSE, même si l'écart salarial se réduit avec les pays occidentaux et les normes environnementales se durcissent. Ces facteurs structurels lui ont permis de s'imposer avec l'Inde comme l'« usine du monde » pour la production de principes actifs à faible valeur ajoutée.

La performance de l'industrie chinoise a toutefois été menacée par une série de scandales de corruption en 2013, s'ajoutant à des scandales sanitaires de plus longue date tels qu'en 2008 l'héparine contaminée vendue aux États-Unis et ayant causé la mort de 80 personnes.

En réaction, des mesures étatiques fortes ont été prises pour restaurer la confiance des pays importateurs et faire monter en gamme l'industrie. Ainsi, les entreprises chinoises ont l'obligation d'être accréditées GMP depuis la fin 2015¹³⁷. À date, environ 30 % des entreprises n'auraient pas encore obtenu leur accréditation. Par ailleurs, le gouvernement incite les entreprises locales à obtenir l'approbation de la FDA. Enfin, le développement des biotechnologies est tiré par les pouvoirs publics par des mesures de soutien ciblées mises en place dans le cadre de plans quinquennaux (12^e plan – 2011-2015). Ces mesures incluent la mise en place de fonds d'amorçage pour le développement de vaccins.

Enfin, des mesures contraignantes ont été mises en places pour favoriser l'implantation de capacités de production en local à travers un programme poussant les entreprises désirant avoir accès au marché chinois à réaliser la production sur le sol national. Ces mesures ont poussé les investissements internationaux, en particulier américains, allemands, britanniques et suédois.

Bonnes pratiques et facteurs différenciants

Contrairement aux acteurs français et à une partie importante des industriels européens, la Chine dispose traditionnellement d'acteurs intégrant la production de principes actifs et la production de médicaments même pour les acteurs de la sous-traitance. Cette articulation leur permet de répondre à une partie importante des besoins du marché local tout en produisant en sous-traitance pour des acteurs étrangers.

Le marché chinois se caractérise par la forte implication de l'Etat dans le développement de son tissu industriel, la production pharmaceutique étant un réel enjeu de souveraineté nationale. Une TVA différenciée est donc appliquée selon la provenance du produit afin de favoriser la production locale. Les produits importés sont ainsi taxés à 17 % contre 5 % pour les produits chinois. De plus, toutes les nouvelles molécules importées doivent disposer d'essais cliniques réalisés localement. Cette réglementation vise à nouveau à favoriser la production en Chine, la mise sur le marché ne nécessitant alors pas de nouvelles évaluations cliniques. En revanche, les exportations de produits pharmaceutiques sont exemptées de taxes.

Les entreprises chinoises développant de nouvelles molécules issues de la Recherche bénéficient également de réductions d'impôts allant jusqu'à 15 %. Cette initiative doit permettre à la Chine de devenir un *leader* mondial sur les principes et le développement de médicaments au-delà de son rôle actuel de sous-traitant pharmaceutique sur des molécules génériques.

Enfin, pour favoriser l'innovation et le développement des entreprises locales, le gouvernement a mis en place différentes mesures telles que :

- La mise en place du « National Major Scientific and Technological Special Project for Significant New Drugs Development ». Ce projet doté de 50 M€ vise à prendre en charge les coûts R & D du développement de certaines molécules. Démarré en 2009, il a été reconduit en 2015.
- La création du « China's State Venture Capital Guiding Funds (SVGF) and Regional guiding fund » avec comme objectif de réaliser des investissements notamment en pharmacie. Ce fonds est soutenu par Venture Capital Guiding Fund of Shanghai et le gouvernement de Shanghai.

Regard sur la France

Les acteurs chinois reconnaissent la qualité de la production française et de son industrie. Toutefois, plusieurs industriels s'interrogent sur un manque de confiance des acteurs français vis-à-vis de l'industrie chinoise alors que d'autres acteurs européens (en particulier allemands et suédois) n'hésitent pas à investir et s'implanter en Chine. Ainsi, le peu de partenariats existants avec des acteurs français et leur faible visibilité sur ce territoire est à souligner.

¹³⁷ *Changing regulation may broaden CMO market opportunities in China, Russia, India*, par Jim Miller, PharmSource, 2015.



Panorama du marché

Marché et industrie du médicament

Le Royaume-Uni est le septième marché pharmaceutique mondial avec 2,6 % de part de marché au niveau mondial en 2014 (contre 3 % en 2003)¹³⁸. Ses 545 entreprises (hors biotechnologies) emploient 70 000 personnes, dont 57 000 personnes dans la R & D et le *marketing*.

Malgré le dynamisme de la recherche (un cinquième des médicaments les plus utilisés dans le monde seraient développés au Royaume-Uni), la santé du secteur est globalement morose. Ainsi, sur la période 2012-2014, l'emploi a chuté de 2,4 % par an pour une croissance nulle¹³⁹.

Contrairement aux petites molécules, le segment des biotechnologies bénéficie d'une tendance positive, avec une croissance annuelle moyenne de 7,6 % entre 2009 et 2014, pour un effectif progressant de 6,4 % par an sur la même période. Avec un chiffre d'affaires total d'environ 1 Md€ et un effectif de 2 600 personnes, son poids reste toutefois encore faible dans l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, 99 % de ces entreprises ont moins de 250 salariés.

Production pour tiers

Le marché est fragmenté mais dominé par deux multinationales : AstraZeneca et GSK. 78 % des effectifs pharmaceutiques sont employés par des entreprises dans le Top 20 mondial des laboratoires pharmaceutiques. La présence sur le territoire britannique de capacités de production de ces entreprises de dimension internationale, couplée à une délocalisation rapide des productions à faible valeur ajoutée, a freiné le développement d'un tissu de producteurs pour tiers de médicaments.

Au total, 215 producteurs pour tiers sont tout de même présents au Royaume-Uni et y emploient 14 000 personnes. La production pour tiers représente ainsi 75 % des entreprises de production de principes actifs, qui représente dans son ensemble 2,7 Md€. Sur la production de médicaments, cette proportion descend à 30 % des entreprises.

Offre et demande

L'offre en production est globalement tournée vers des formes galéniques simples, même si à l'étape amont de développement les formes sont plus complexes. Sur les principes actifs, la production ne parvient pas à répondre à la demande locale. De manière générale, si le développement de molécules innovantes est réalisé au Royaume-Uni, la production industrielle est assurée à l'étranger.

Toutefois, la balance commerciale reste positive avec des exportations s'élevant à 22 Md€, pour près de 30 % vers les États-Unis, pour des imports s'élevant à 18 Md€. Cette performance est notamment tirée par un secteur biopharma en essor, avec 250 sociétés recensées.

Compétitivité

En 2011, la fermeture d'un site de production de Pfizer a mis en lumière les défauts de compétitivité de l'industrie pharmaceutique britannique : technologies vieillissantes, domination de la production chimique... Pour restimuler la filière, les pouvoirs publics ont alors mis en place une politique de soutien plus largement tournée vers les « sciences de la vie ». Celle-ci s'est traduite par des investissements à hauteur de 2,4 Md€ entre 2011 et 2013. Les sites de production se sont vus soutenus dans le cadre de négociation directe entre l'État et les industriels. L'une des entrées privilégiées a notamment été l'aide à l'industrialisation de la R & D.

Le pays dispose d'une forte capacité à attirer la production de nouveaux médicaments. Cette force repose sur deux points principaux :

- Le soutien de l'État dans la valorisation des molécules développées sur le sol britannique. En effet, un soutien financier est octroyé pour faciliter la production sur le territoire de molécules développées sur le sol national. Ainsi, contrairement à de nombreuses molécules développées en France, la valorisation est préférentiellement réalisée sur place.
- Le Royaume-Uni profite de sa forte proximité avec l'un des principaux sous-traitants pharmaceutique mondial, l'Inde. En effet, les lots pilotes et les premières production de nouveaux médicaments sont effectivement réalisés sur le sol britannique mais dans plusieurs cas une part significative des

¹³⁸ Données IMS Health.

¹³⁹ *Strengths and opportunities 2014, The landscape of the medical technology, medical biotechnology, pharmaceutical and industrial biotechnology sectors in the UK*, par Office of Life Sciences, 2014.

productions est ensuite sous-traitée, majoritairement en Inde, permettant ainsi de réduire le coût des produits tout en bénéficiant aux entreprises du pays.

Par ailleurs, le pays a mis en place le système de « patent box », amorcé en 2009 et effectif depuis 2013. Ce système permet à une entreprise du domaine des hautes technologies (incluant l'industrie pharmaceutique) de descendre à 10 % les impôts sur les revenus générés par l'exploitation d'un brevet au Royaume-Uni accordé par le pays, l'Office européen des brevets ou certains pays européens. Du retour d'industriels consultés dans le cadre de l'étude, il s'avère particulièrement attractif lors de décisions d'investissements pour le développement ou la production d'un nouveau médicament au Royaume-Uni. Il favoriserait un mouvement de réindustrialisation dans la pharmacie.

Situation de la France dans le jeu mondial

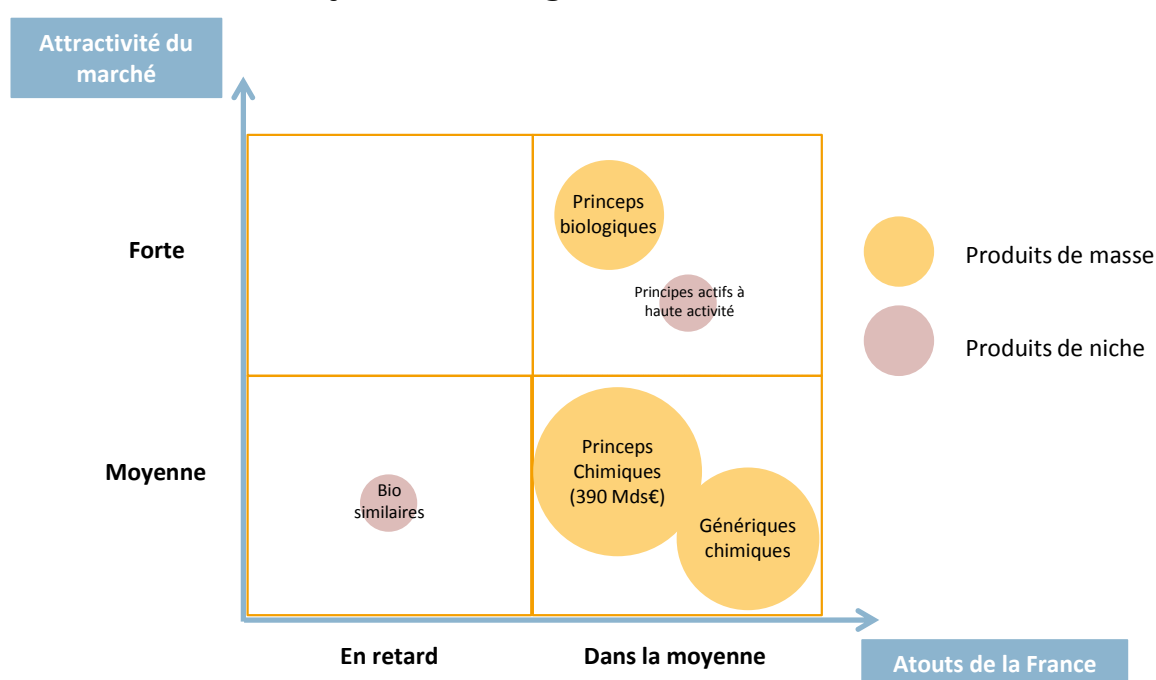
Comment se situe la production pour tiers français dans l'environnement international décrit ? Bénéficiant de forces structurelles, d'une bonne projection à l'international pour les principes actifs, les producteurs pour tiers souffrent toutefois d'une relative faiblesse des investissements industriels et d'une valorisation globalement insuffisante de leurs expertises à l'international.

⇒ La production de principes actifs sur le territoire français s'inscrit en termes d'atouts dans la moyenne des grands pays producteurs, avec un retard sur les biosimilaires.

Les producteurs pour tiers sur le territoire français disposent d'un outil encore majoritairement orienté vers la synthèse chimique. À ce titre, ils se positionnent dans la moyenne aussi bien sur les productions chimiques, à l'attractivité limitée, que sur les principes biologiques.

Le pays accuse un retard sur les biosimilaires, avec des capacités de production pour tiers très faibles.

Figure 54 – Positionnement mondial des producteurs de principes actifs pour tiers sur le territoire français selon les segments de marché (source : Alcimed)



Ces constats se renforcent lorsque l'on compare la France à deux modèles de concurrence qui illustrent deux positionnements stratégiques opposés :

- L'Allemagne, d'une part, qui propose une offre industrielle assez proche de la France et orientée vers des produits attractifs comme les produits biologiques ;
- La Chine, d'autre part, dont le positionnement est orienté vers les productions moins attractives telles que les médicaments génériques ou les biosimilaires en profitant d'une excellente compétitivité coût. Toutefois, ce retard ne paraît pas problématique dans la mesure où ce segment a été classé comme moyennement attractif au regard de la concurrence internationale et de la croissance des ventes attendues.

Le tableau ci-dessous présente ce comparatif. Lorsqu'un pays s'inscrit parmi les *leaders* d'une production, il est noté en vert. Lorsqu'il est « dans la moyenne », la notation est orange. Lorsqu'il est « en retard », la notation est rouge. Les éléments d'argumentation sont développés dans les analyses de l'offre française développées dans les parties suivantes.

Figure 55 – Positionnement de la France sur les segments de la production de principes actifs pour tiers par rapport à deux modèles concurrentiels : Allemagne et Chine (source : Alcimed)

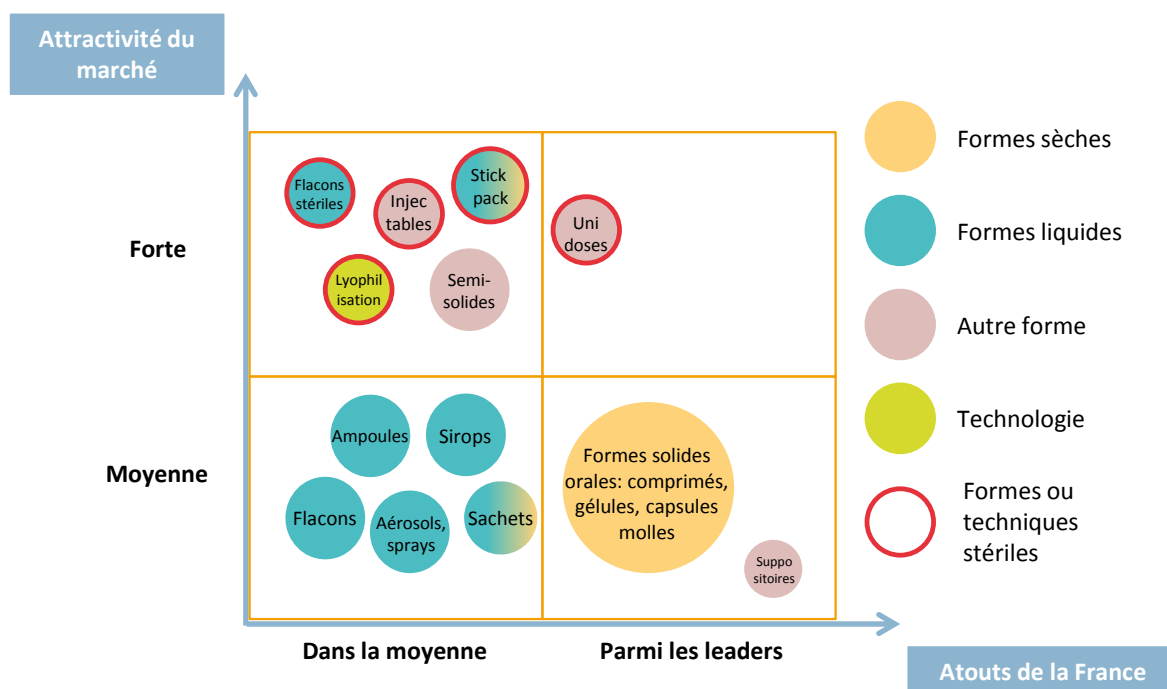
Produits (classés par taille de marché)	France	Allemagne	Chine
Princeps chimiques	Tissu de production orienté vers la synthèse chimique Diversité de références Savoir-faire historique	Production de qualité	Production plus faible que sur les génériques chimiques Développement d'une offre pour servir les laboratoires locaux
Génériques chimiques	Production faible mais de nombreux producteurs Freins liés à l'exception Bolar et au développement de modèles économiques pérennes	Production faible Exception Bolar également complexe à mettre en œuvre	Pays <i>leader</i> en termes de production Outil orienté historiquement vers les génériques
Princeps biologiques	Capacités limitées en production pour tiers (2 % des références produites)	Pays <i>leader</i> avec de fortes capacités de production	Production faible en raison d'une expertise limitée Mais projets pilotes dans le domaine avec une R & D dynamique
Principes actifs à haute activité	Capacités limitées mais positionnement d'entreprises <i>leaders</i> (ex : Novasep)	Capacités limitées mais positionnement d'entreprises <i>leaders</i> (ex : CordenPharma)	Faibles capacités en raison d'une expertise limitée
Biosimilaires	Capacités quasi inexistantes en production pour tiers sur ce segment	Premier producteur de biosimilaires en Europe	Positionnement pilote avec des projets d'ampleur (exemple : ouverture de l'usine de fabrication de JHL Biotech en 2016)

⇒ Pour la production pour tiers de médicaments, la France s'inscrit parmi les *leaders* sur les formes sèches et globalement dans la moyenne pour des productions jugées plus attractives.

Avec des capacités sur l'ensemble des segments de marché étudiés, y compris des segments de niche, la France n'accuse de retard flagrant sur aucune des principales formes galéniques étudiées.

Plus encore, elle accueille sur son territoire le plus grand site de production d'unidoses stériles avec la technique *Blow Fill Seal* (Unither – Amiens), et à ce titre peut défendre une position parmi les *leaders* au niveau mondial sur cette forme.

Figure 56 – Positionnement mondial des producteurs pour tiers de médicaments pour tiers sur le territoire français selon les segments de marché (source : Alcimed)



Avec des capacités importantes sur les formes sèches, elle s'inscrit également parmi les *leaders* au niveau mondial sur cette forme galénique de masse.

Le positionnement français peut également être comparé avec l'Allemagne et la Chine. Pour faciliter l'analyse, les formes liquides ont été regroupées.

Figure 57 – Positionnement de la France sur les segments de la production pour tiers de médicaments par rapport à deux modèles concurrentiels : Allemagne et Chine (source : Alcimed)

Produits	France	Allemagne	Chine
Formes solides orales	Capacités importantes réparties sur tout le territoire Expertise historique Groupes de dimension internationale (Fareva, Delpharm, etc.)	Capacités importantes Acteurs de premier plan comme Rottendorf Pharma	Capacités importantes principalement pour le marché local
Suppositoires	Capacités importantes Expertise historique	Peu développé	Peu développé
Formes liquides	Bonnes capacités Groupes de dimension internationale	Bonnes capacités Groupes de dimension internationale	Capacités limitées mais en développement, poussé par l'État
Sachets	Bonnes capacités de production	Bonnes capacités de production	Capacités en fort développement
Stick packs	Présence d'Unither, pionnier sur cette technologie Nombre limité de sites	Nombre limité de sites	Peu présent sur ce marché
Semi-solides	Bonnes capacités de production	Bonnes capacités de production	Capacités en fort développement

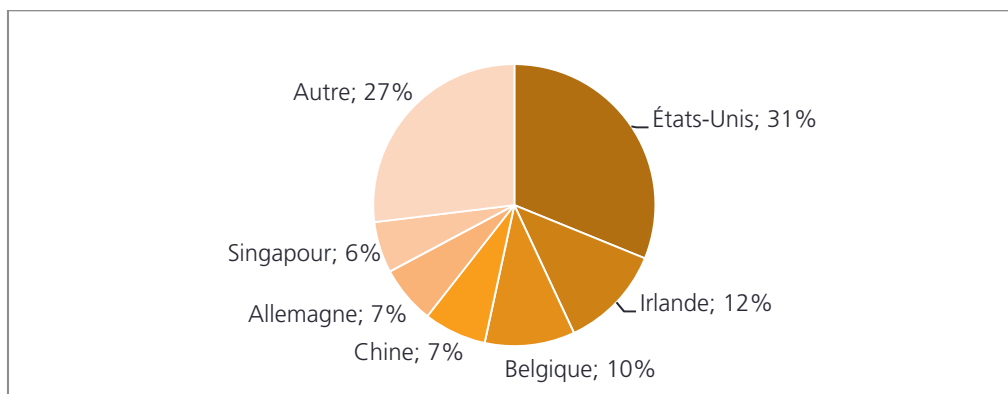
Injectables	Capacités limitées mais dynamique d'investissement (exemple : Aspen – Notre-Dame de Bondeville)	Présence du <i>leader</i> européen Vetter	Capacités en fort développement dans le sillage d'entreprises spécialisées dans les maladies infectieuses
Lyophilisation	Capacités limitées mais en développement avec une dynamique d'investissement (exemple : Fareva – Valdepharm)	Pays <i>leader</i> avec de fortes capacités de production	Peu développé
Unidoses	Présence de sites de première importance (ex : Unither - Amiens)	Présences de sous-traitants importants (Holopack)	Peu développé

⇒ **L'industrie française dispose d'une bonne puissance commerciale vers les principaux marchés des principes actifs et du médicament.**

Les statistiques douanières ne permettent pas d'isoler les productions sous-traitées ou vendues à tiers de l'ensemble de la production pharmaceutique. Elles ne permettent pas non plus d'isoler la production de principes actifs des produits pharmaceutiques de base. Néanmoins, elles apportent des informations intéressantes mettant en lumière l'importance des flux vers les marchés clés pour le principe actif et le médicament (États-Unis et pays européens principalement).

Avec une balance commerciale négative de 2,95 Md€ au premier semestre 2015 et des imports plus de trois fois supérieurs aux exports, l'industrie pharmaceutique française importe largement ses produits pharmaceutiques de base¹⁴⁰. Sa présence parmi ses principaux partenaires de Singapour, des États-Unis, du Brésil et de la Chine illustre le caractère mondialisé de la production de principes actifs.

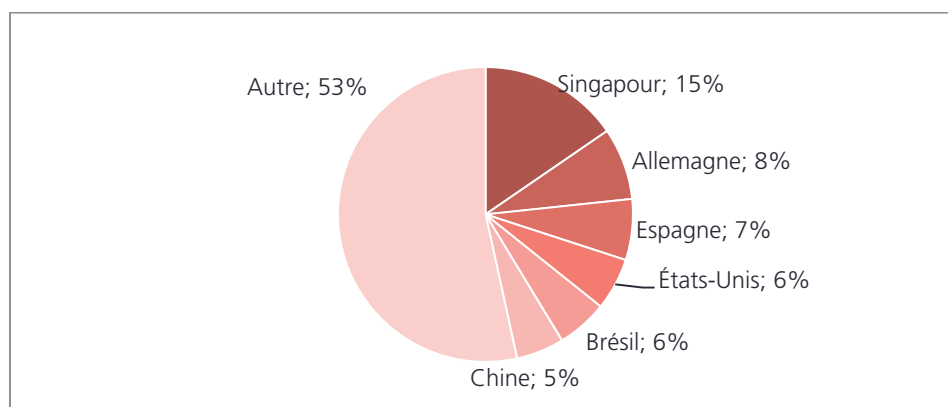
Figure 58 - Répartition en valeur des importations en France de produits pharmaceutiques de base au 1^{er} semestre 2015 (source : ITC)



Le total de ces imports s'élevait à 4,3 Md€ au 1^{er} semestre 2015 contre 1,35 Md€ d'exports.

¹⁴⁰ Ces statistiques incluent les produits enregistrés aux douanes françaises sous le code NAF 21.10Z : « fabrication de produits pharmaceutiques de base ». Ils incluent donc la production des principes actifs destinés à la fabrication de médicaments mais également des produits issus de la transformation du sang, la fabrication de sucres chimiquement purs ou encore transformation de glandes et la production d'extraits de glandes.

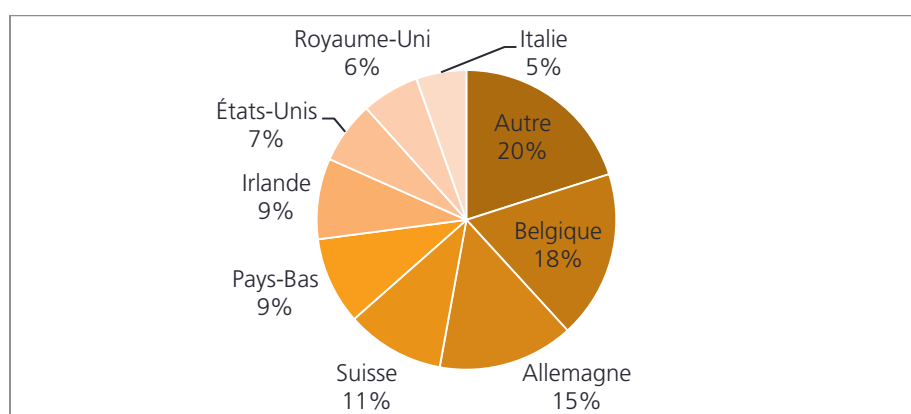
Figure 59 - Répartition en valeur des exportations de la France de produits pharmaceutiques de base au 1^{er} semestre 2015 (source : ITC)



L'importance de Singapour (15 % des exportations) peut être expliquée pour des raisons fiscales. Le pays constitue en effet un « hub » à partir duquel les productions sont ensuite redistribuées vers le reste de l'Asie. Ces mêmes raisons peuvent expliquer également l'importance de la Belgique (18 % des imports) et de l'Irlande (9 %) dans les importations ci-dessous¹⁴¹.

En descendant sur la chaîne de valeur et en considérant justement les flux de médicaments, la balance commerciale devient positive. Le solde commercial s'élevait ainsi à + 7,3 Md€. À hauteur de 19,6 Md€ en 2015, les imports étaient dominés par des pays limitrophes (Belgique, Allemagne, Suisse).

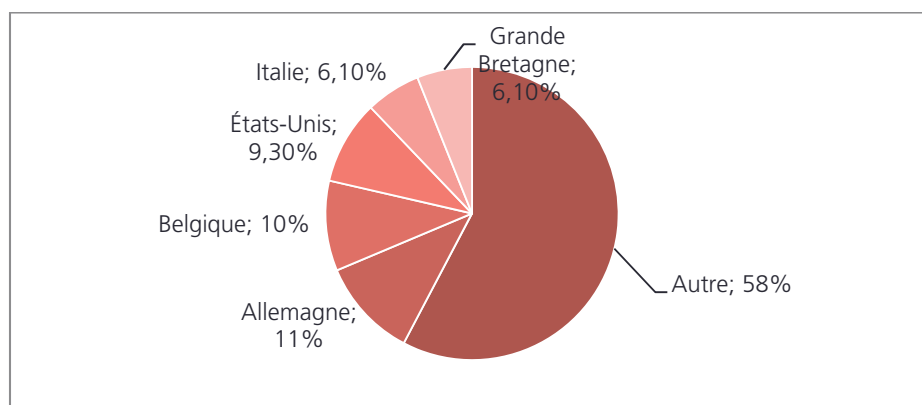
Figure 60 - Répartition en valeur des importations en France de médicaments en 2015 (source : ITC)



La figure 62 montre que les principaux partenaires de la France au niveau des imports de médicaments sont tous européens (hormis les États-Unis), illustrant le caractère « régionalisé » du marché à l'inverse de la production de principes actifs. À hauteur de 26,9 Md€, les exports étaient destinés également à l'Allemagne et à la Belgique, puis aux États-Unis en troisième position.

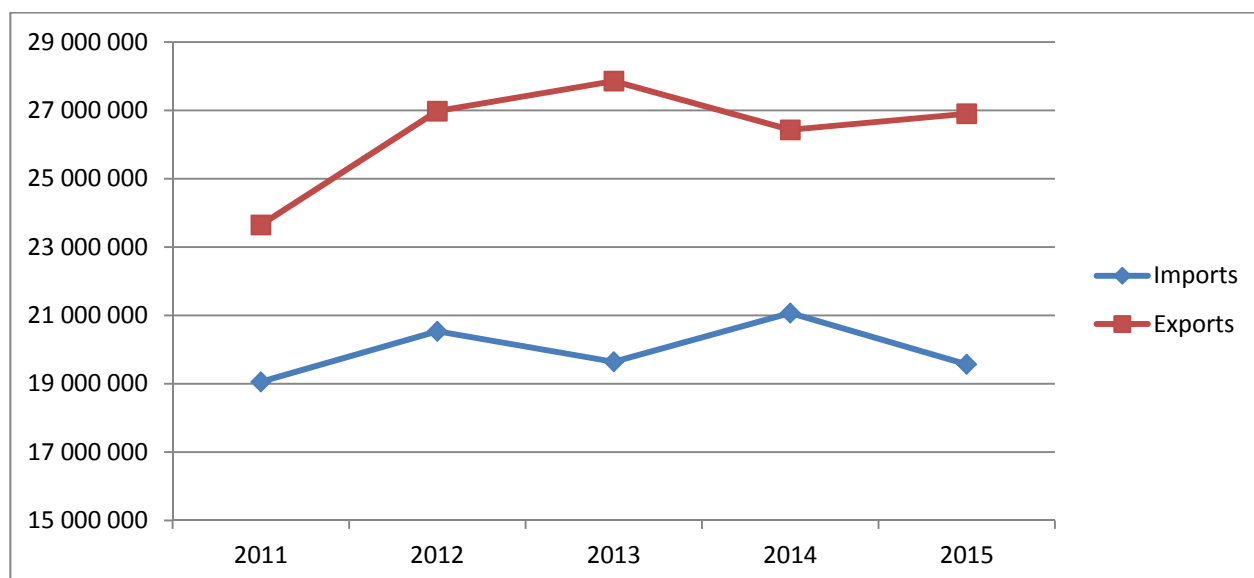
¹⁴¹ L'importance de ces pays dans le circuit de production du médicament était déjà soulignée par le rapport d'information n°427 au Sénat, *Industrie du médicament : mettre la fiscalité en perspective*, réalisé par M. Jean-Jacques JEGOU et déposé en juin 2008.

Figure 61 - Répartition en valeur des exportations de médicaments de la France en 2015
(source : ITC)



Par ailleurs, l'année 2015 voit une amélioration de la performance commerciale par rapport à 2014 avec des exports en progression et des imports en diminution pour un solde commercial progressant de 2 Md€. Ce dernier ne retrouve toutefois pas le niveau de 2013 (+ 8,2 Md€).

Figure 62 - Évolution des imports et des exports de médicaments de la France entre 2011 et 2015 (source : ITC)



⇒ L'environnement international et national tisse un réseau de contraintes, mais également d'opportunités, pour les producteurs pour tiers français.

L'activité des producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments français s'inscrit dans un environnement global et national impactant en positif comme en négatif. **Un schéma de type PESTEL (politique, économique, social, technologique, environnemental, légal) permet de rendre compte de dix tendances majeures agissant sur les fabricants :**

Tableau 7 - Environnement d'affaires des producteurs pour tiers (source : Alcimed)

P olitique	Baisse des prix bruts du médicament. Au global, entre 2000 et 2010, le prix brut¹⁴² moyen d'un médicament en France a diminué de 1,8 % par an¹⁴³. Cette baisse, portée principalement par les médicaments remboursables qui représentent environ 85 % des dépenses en médicaments au niveau hexagonal, peut être imputée en partie à des choix de politiques publiques¹⁴⁴. D'une part, le développement des médicaments génériques a été fortement incité (droit de substitution en 1999, principe du tiers payant contre générique en 2012, etc.) ; or, ces médicaments sont vendus avec une forte décote par rapport à leur princeps, dont ils contribuent par ailleurs à diminuer le prix sous l'effet de la pression concurrentielle. D'autre part, des objectifs de baisse du chiffre d'affaires sont demandés année après année à l'industrie pharmaceutique dans le cadre des projets de loi de financement de la Sécurité sociale (en 2016, cet objectif avait été fixé à 1 %, soit 550 M€). Résultat : les prix français des princeps seraient globalement bas comparés aux voisins européens¹⁴⁵. Du retour des industriels, ces pressions à la baisse sur les médicaments remboursables nécessiteraient des ajustements au sein des laboratoires pharmaceutiques, d'autant plus que la baisse des prix peut avoir un impact fort sur leurs exports¹⁴⁶. Pour pallier un PFHT¹⁴⁷ en baisse, ils seraient tenus de diminuer le coût de revient de leur production et/ou leurs marges. Les pressions seraient d'autant plus fortes qu'elles ne concernent pas seulement la France mais de nombreux pays développés, confrontés à la nécessité d'équilibrer le budget de leur système de soin¹⁴⁸. Or, ces pays représentent souvent des débouchés commerciaux de première importance. Les baisses de prix seraient en partie répercutées sur les producteurs pour tiers, que ce soit au niveau des principes actifs ou du médicament¹⁴⁹. Les producteurs pour tiers devraient à leur tour baisser leurs prix. L'absence de données, couvertes par le secret industriel, ne permet toutefois pas d'illustrer ce retour des industriels de manière chiffrée. Protectionnisme sur des marchés importants pour le médicament. Ces dernières années ont vu la mise en place de mesures visant à favoriser la production locale sur des marchés importants en termes de ventes de médicaments. Aux États-Unis, premier marché mondial, les GDUFA imposent depuis 2012 aux fabricants de matières actives pharmaceutiques génériques de se déclarer auprès de l'Administration et de verser une redevance annuelle, donnant notamment les moyens à la FDA de les inspecter bi-annuellement. Les États-Unis favorisent ainsi indirectement une production de principes actifs sur leur territoire. Les mesures protectionnistes peuvent être plus directes. Avec son Plan Pharma 2020, la Russie impose aux laboratoires pharmaceutiques souhaitant y vendre des médicaments de les produire localement. Ce plan vise le développement d'une filière de production nationale et la diminution des importations. Autre exemple, l'Algérie a interdit en 2012 l'importation de 800 médicaments produits
-------------------	---

¹⁴² Le prix brut correspond au prix d'un médicament hors remboursement de la Sécurité sociale.

¹⁴³ Données de l'Insee.

¹⁴⁴ *Le prix des médicaments de 2000 à 2010*, par Insee.

¹⁴⁵ Ce constat est dressé par France Stratégie au sein d'une note d'analyse datant de mars 2014 (*Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont déterminés ?*). Comme le rappellent les auteurs, il doit toutefois être pris avec prudence en raison de la méthodologie adoptée (échantillon limité).

¹⁴⁶ Pour rappel, l'impact sur l'export des baisses de prix dans un pays est expliqué pour la France dans l'encart *Comment sont fixés les prix des médicaments remboursés en France et quel est leur impact à l'export lorsqu'ils baissent ?*, dans la partie relative à la demande internationale.

¹⁴⁷ Le prix fabricant hors taxes correspond au prix réglementé auquel les laboratoires peuvent vendre leurs médicaments. Pour rappel, le PFHT est fixé par arrêté suite à une concertation entre le CEPS et le laboratoire fabricant.

¹⁴⁸ À titre d'exemple, les pressions exercées sur les prix des laboratoires pharmaceutiques aux États-Unis sont actuellement très fortes.

¹⁴⁹ Cf. Analyse de l'offre française de production de principes actifs pour tiers pour davantage de précision sur le lien entre la réduction des coûts au sein des laboratoires pharmaceutiques et leur impact sur les producteurs pour tiers.

	localement. Ces mesures peuvent avoir un impact négatif sur l'activité des producteurs pour tiers quand leurs produits ont pour destination finale ces pays. Les laboratoires pharmaceutiques clients seront en effet incités à privilégier des producteurs locaux, voire à ouvrir directement sur place des unités de fabrication.
Économique	• Fluctuations monétaires. Bien que complexe à chiffrer, leur impact est tangible lorsqu'elles touchent les monnaies des principaux partenaires commerciaux des fabricants. Par exemple, la chute du rouble amorcée depuis 2014 se traduit par une perte de compétitivité prix des fabricants français vis-à-vis de leurs concurrents locaux. Ajoutée aux mesures protectionnistes prises par la Russie, elle limite le développement des fabricants français sur ce marché de première importance. Les fluctuations sont toutefois à double tranchant : elles peuvent jouer positivement sur la compétitivité prix en cas d'appréciation d'une monnaie étrangère par rapport à l'euro. L'appréciation du dollar américain en 2015 a notamment eu un effet favorable pour les fabricants français, qui ont gagné en compétitivité vis-à-vis de leurs concurrents américains. • Coût du travail. Il reste un facteur de compétitivité clé pour la production pharmaceutique française, motivant notamment les choix d'implantation de laboratoires pharmaceutiques sur le territoire¹⁵⁰. Or, si le coût du travail manufacturier a progressé plus lentement entre 2014 et 2015 en France comparé à l'ensemble de la zone euro, sous l'effet notamment du Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE), il a progressé plus rapidement depuis 2000¹⁵¹. Par ailleurs, le différentiel reste très important avec les pays producteurs de médicaments à bas coûts. Pour le premier d'entre eux, la Chine, l'écart salarial avec la France reste très important en raison d'un coût horaire bas et d'une protection sociale très faible, même si cet écart a tendance à se réduire. Même si les évolutions récentes laissent donc envisager un rapprochement des niveaux de salaires aussi bien avec ces pays à bas coût que les pays voisins de la France, les producteurs pour tiers français sont tenus de rationaliser les coûts pour rester compétitifs au niveau des prix.
Social	• Affaiblissement des compétences techniques. Les industriels font le constat d'une diminution progressive des compétences techniques, entraînant des difficultés de recrutement. Cela peut aller de la conduite d'analyses techniques à la simple traduction d'un dossier technique en anglais pour soumission à des autorités sanitaires d'autres pays. Le maintien d'un tissu de compétences est pourtant essentiel pour maintenir la qualité de la production pharmaceutique, d'autant plus que la production pharmaceutique gagne en technicité.
Technologique	• Technicité accrue de la production pharmaceutique. Elle recouvre principalement deux évolutions fortes et généralisées au niveau mondial : la diminution de la taille des lots ; et le renforcement de l'efficacité et de la sécurité des <i>process</i> de fabrication. Une diversité de facteurs concourt à la réduction des volumes produits par médicament. D'une part, les médicaments de spécialité, en plein essor, répondent à une demande de niche et nécessitent donc une production en petite série. D'autre part, les laboratoires pharmaceutiques cherchent de plus en plus à adapter leurs médicaments à leur marché de destination au lieu de privilégier une production uniforme. Enfin, des appels d'offres internationaux sont lancés pour des productions ponctuelles de lots, à l'image de la Russie qui a

¹⁵⁰ Cet aspect était souligné dans le rapport d'information au Sénat n°739 (2015-2016) : *Le médicament : à quel prix ?*, rédigé par MM. Gilbert Barbier et Yves Daudigny et fait au nom de la Commission des affaires sociales.

¹⁵¹ Entre le troisième trimestre 2014 et le troisième trimestre 2015, le coût du travail manufacturier a augmenté de 1 % en France tandis qu'il progressait de 1,6 % dans l'ensemble de la zone euro et jusqu'à 2,6 % pour l'Allemagne. Toutefois, ce constat ne s'applique plus si l'on remonte jusqu'à 2000. En effet, la progression s'est élevée à 55,3 % pour la France contre respectivement 48,4 % et 37,1 % pour la zone euro et l'Allemagne. Source : *Conjoncture de l'industrie française à l'hiver 2016*, par Coe-Rexecode, Groupe des fédérations industrielles, 2016.

	fréquemment recours à cette pratique. En conséquence, ces dynamiques complexifient les demandes auxquels les producteurs pour tiers doivent répondre¹⁵². Ils doivent intégrer davantage d'agilité et de flexibilité dans leurs lignes de production. Par ailleurs, les options stratégiques laissées aux entreprises : diminution des coûts, différenciation par la qualité et/ou focalisation sur des marchés de niche¹⁵³ nécessitent tous trois l'amélioration de l'efficacité de la production (réduction des délais, renforcement de la qualité des lots, garantie d'une sécurité maximale). La mise en place de technologies plus performantes constitue à ce titre un levier essentiel. En parallèle d'innovations incrémentales, des technologies de rupture peuvent être adoptées. La chimie en continu constitue un bon d'exemple. Ce procédé rencontre une demande croissante. Utilisé pour des petites quantités à haute activité, il permet en effet des réactions chimiques avec un meilleur rendement et des conditions de sécurité maximales¹⁵⁴. Ces évolutions techniques nécessitent de la part des producteurs pour tiers des ajustements techniques et organisationnels. Elles leur offrent également des possibilités de différenciation fortes, la maîtrise d'une technologie de pointe pouvant offrir un avantage concurrentiel.
E nvironnemental	• Renforcement des exigences Hygiène sécurité environnement. Les sites de production français sont soumis à une diversité de réglementations dans ces trois domaines, en particulier pour les sites de production de principes actifs soumis aux réglementations des sites chimiques. Ces réglementations connaissent une véritable inflation depuis quarante ans. Entre 2010 et 2015, le nombre de textes en lien avec les exigences HSE (lois, décrets, arrêtés) applicables aux sites chimiques est passé de 1 600 à 2 000¹⁵⁵. Cette inflation pose deux enjeux. Le premier est la lisibilité du cadre réglementaire pour les industriels. Ces derniers doivent parfois dédier des ressources humaines à sa compréhension. Le second enjeu est celui de l'application différenciée du cadre réglementaire selon les pays. la plupart des textes actuels proviennent de l'Europe. Théoriquement, ce cadre commun devrait donc lisser d'éventuelles distorsions de concurrence avec les autres pays de la zone euro, qui sont des concurrents importants des producteurs français. Mais dans les faits, comme le souligne le Contrat de filière « Chimie et Matériaux » 2016/2017, « <i>la France continue de sur-réglementer et à prendre des initiatives franco-françaises</i> ». Les différences entre les réglementations HSE sont encore plus flagrantes en étendant l'analyse au niveau mondial. Sur le plan environnemental, notamment, les différences entre les pays sont assez éloquentes. L'OCDE a réalisé un important travail de recherche pour calculer pour 33 pays un indicateur de « rigueur de la réglementation environnementale ». Quand la France arrivait à la septième place de ce classement en 2012, avec un indicateur de 3,2, celui de l'ensemble des pays de l'OCDE s'élevait à 2,8, celui des États-Unis à 2,6 et celui de la Chine et la Russie à seulement 1,2 et 0,6¹⁵⁶. Pour les producteurs pour tiers français, la rigueur des normes HSE représente des investissements importants ainsi qu'un travail quotidien pour s'y conformer (compréhension des textes, remplissage de la documentation administrative, etc.). L'effet sur leur compétitivité est toutefois ambivalent. Les normes HSE représentent des coûts supplémentaires que n'ont pas à supporter des producteurs dans des pays au cadre moins exigeant. Toutefois, elles leur permettent dans le même temps de garantir une qualité HSE optimale à leurs

¹⁵² *Performance industrielle : Proconseil prône plus d'agilité au sein des entreprises*, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/06/2011.

¹⁵³ Les stratégies énumérées ici correspondent aux trois stratégies génériques théorisées au sein des travaux de référence de Michael Porter.

¹⁵⁴ *Montée en échelle : Un cœur de métier pour la chimie fine*, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/09/2013.

¹⁵⁵ *Contrat de filière du Comité Stratégique de filière « chimie et matériaux » 2016/2017*, par le Comité stratégique de filière « chimie et matériaux », juin 2016.

¹⁵⁶ Les résultats pour les 33 pays évalués sont disponibles sur le site internet de l'OCDE.

	clients. Autrement dit, les normes pèsent sur leur compétitivité/prix mais améliorent leur compétitivité hors prix. Dans un travail de recherche en 2016 ciblé sur les politiques environnementales, l'OCDE allaient jusqu'à montrer que ces politiques n'ont pas d'impact sur la performance à l'export des pays dans les secteurs manufacturiers¹⁵⁷.
L égal	• Évolutions de la législation européenne sur les médicaments. L'encadrement réglementaire du médicament est établi au niveau européen depuis maintenant 50 ans. Il a fortement évolué vers plus de contrôle dans un objectif de santé publique. Ces 15 dernières années ont été marquées par la directive 2001/83/CE, encadrant l'autorisation, la fabrication et la distribution de médicaments au sein de l'UE. Le règlement n°726/2004 institue une Agence européenne du médicament (EMA) et la procédure d'autorisation centralisée, permettant d'obtenir une autorisation de mise sur le marché valable dans tous les États membres de l'UE. Le « paquet pharmaceutique » est ensuite entré en vigueur (règlement n°1235/2010, directive 2010/84/UE et 2011/62/UE), apportant des révisions fortes au cadre réglementaire. Le règlement n°536/2014 concerne lui les essais cliniques. Ces différentes mesures ont été prises en parallèle d'actes législatifs distincts (médicaments orphelins, 2000 ; médicaments de thérapie innovante, 2007, etc.). Les producteurs pour tiers en France se conforment à ce cadre réglementaire. • Lutte contre la contrefaçon au niveau mondial. Entre 2005 et 2010, les ventes de médicaments falsifiés¹⁵⁸ ont explosé, augmentant de 90 % pour s'établir à environ 65 Md€ (pour un chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique de 760 Md€)¹⁵⁹. Le phénomène prendrait de l'ampleur en Europe et aux États-Unis, avec une production concentrée principalement en Chine et en Inde. Cette atteinte à la propriété intellectuelle des médicaments fait peser des risques forts sur la santé publique, mais également sur l'innovation, l'environnement, l'emploi, l'investissement étranger direct et les dépenses budgétaires accrues¹⁶⁰. La contrefaçon a des conséquences directes sur les producteurs pour tiers. D'une part, elle représente une concurrence déloyale pour la production de principes actifs comme pour le médicament. Pour la seconde activité, elle entraîne également la mise en place de mesures de traçabilité renforcée décidées au niveau réglementaire. Au niveau européen, les principales mesures sont la mise en place en 2010 d'un premier système de Datamatrix, suivi de la sérialisation qui doit être mise en œuvre chez les fabricants de médicaments d'ici 2019. Ces aspects sont davantage développés dans la partie du diagnostic relative aux producteurs pour tiers de médicaments. • Législation du travail en France. Sa complexité est parfois jugée inadaptée à la flexibilité nécessaire à une activité de fabrication pharmaceutique, s'accompagnant nécessairement d'arrêts de production et de périodes de surcharge.

¹⁵⁷ *Les politiques environnementales ont-elles une incidence sur les chaînes de valeur mondiales ?*, par OCDE, 2016.

¹⁵⁸ Médicaments adoptant la même apparence que le princeps ou générique qu'ils falsifient, mais n'incluant pas de principe actif (près de 60 % des cas) ou en sous-dose.

¹⁵⁹ *Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles*, par Institut international de recherche anti-contrefaçon de médicaments, 2013.

¹⁶⁰ Ces impacts ont été clairement identifiés et décrits dans une étude du Leem datant de 2014 : *Contrefaçon de médicaments, une atteinte à la santé publique*. S'y reporter pour plus de détails.

⇒ Replacé dans cet environnement international, la production pour tiers française peut valoriser de nombreux atouts.

Ces forces sont communes à la production de principes actifs et à la production pour tiers de médicaments (des forces et faiblesses spécifiques sont décrites dans les parties dédiées à ces activités).

- + **Une production pour tiers avec un savoir-faire reconnu.** Autant sur la production pour tiers de principes actifs que la production pour tiers de médicaments, l'industrie française dispose d'un savoir-faire historique et reconnu par les clients. Ce savoir-faire repose notamment sur un positionnement historique. Près de la moitié des sites ayant répondu à l'enquête en ligne ont ainsi plus de 20 ans d'expérience dans la production pour tiers. Ce critère de l'expérience est un atout pour fidéliser des clients ou en capter de nouveaux (références solides, compréhension plus aisée des besoins, etc.) par rapport à des industries plus jeunes, par exemple la production pour tiers chinoise. Par ailleurs, plusieurs entreprises françaises ont acquis une dimension internationale (PCAS, Delpharm, Fareva, etc.) et contribuent à accroître la visibilité de la production pour tiers française au-delà des frontières nationales.
- + **Une bonne qualité d'infrastructures.** Dans la mesure où elle joue sur l'efficacité de la production (optimisation des délais d'approvisionnement, rapidité des communications, etc.), la présence d'un réseau performant d'infrastructures est un critère de choix clé lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite installer une nouvelle unité de production ou solliciter un producteur pour tiers. Ce caractère structurel est un atout pour la France par rapport aux pays de production d'Europe de l'Est ou les pays asiatiques. Le classement de référence établi par la Banque Mondiale sur la base d'un indice de performance logistique¹⁶¹ appuie ce constat. Sur une échelle de 1 à 5, la France obtenait la note de 3,98 en 2014 contre 3,67 pour la Chine, 3,29 pour la République Tchèque, 3,08 pour la Pologne ou encore 2,88 pour l'Inde. Certains de ces principaux concurrents obtiennent toutefois une meilleure performance, comme l'Allemagne (4,32) ou les États-Unis (4,18).
- + **Une productivité forte vis-à-vis d'autres pays de production pharmaceutique.** Les sites de production pour tiers auraient une productivité horaire au moins égale – sinon meilleure – par rapport à leurs principaux concurrents. En l'absence de travaux statistiques de référence dédiés à cette question, ce constat ne peut être dressé qu'à partir des retours qualitatifs obtenus dans le cadre de l'étude.
- + **Une qualité de la formation continue.** L'offre en formation continue au niveau de la production pharmaceutique est riche en France, avec de nombreux instituts spécialisés (A3P Formation, IFIS, Intertek, etc.) ou plus généralistes (Cefira, CNRS Formations entreprises, Universités de Strasbourg et Paris Descartes, etc.) couvrant une diversité de thématiques. Sa qualité est reconnue par les producteurs pour tiers.
- + **Une importance des dispositifs d'incitation fiscale, en particulier du Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi et le suramortissement.** Entré en vigueur début 2013, ce dispositif a une importance reconnue par les industriels pour leur compétitivité dans la mesure où elle leur permet de diminuer leurs coûts de production¹⁶². Pourtant, les industries chimique et pharmaceutique dans leur ensemble peuvent bénéficier plus marginalement de ce dispositif, ayant une part éligible s'élevant autour de 40 % contre 76 % pour les industries agroalimentaires ou 72 % pour la métallurgie. En effet, le CICE s'applique à des salaires allant jusqu'à 2,5 Smic. Hors, les salaires dans les industries chimique et pharmaceutique sont généralement supérieurs. Dans la seconde, il s'élève à plus de 4 400 €. Comme le CICE, l'effet bénéfique du dispositif fiscal dit de « suramortissement » est reconnu par les producteurs pour tiers, même s'il est encore trop tôt pour pouvoir en mesure l'impact réel sur l'investissement. Entrée en application le 15 avril 2015 pour une durée d'un an, cette mesure a permis aux industriels une déduction de l'assiette de l'impôt égale à 40 % de la valeur d'origine des biens acquis sur la période. Elle visait ainsi à accélérer la modernisation de l'outil productif.

¹⁶¹ Cet indice tient compte de la qualité de l'infrastructure commerciale et des transports.

¹⁶² L'impact réel du CICE sur la productivité des producteurs pour tiers reste encore complexe à démontrer de manière chiffrée, comme le montrait pour l'industrie en général le rapport 2015 du comité de suivi du CICE.

⇒ Sa compétitivité se heurte toutefois à un certain nombre de faiblesses.

L'enquête, les entretiens et l'atelier réalisés auprès des industriels et les travaux documentaires font ressortir quatre enjeux transversaux. Ils s'ajoutent aux enjeux propres à chacune des activités, décrits dans les parties de l'étude qui leur sont dédiées :

Des complexités pour la captation de nouveaux principes et de nouveaux génériques. Entre mi-2012 et mi-2014, sur 130 molécules principes autorisées par l'*European Medicines Agency* (EMA), huit seulement avaient ainsi fait l'objet d'un enregistrement sur un site français contre 32 en Allemagne, 25 en Angleterre ou dix en Italie et Irlande¹⁶³. Analysant les principales raisons de cet écart, un rapport sénatorial publié en 2016¹⁶⁴ soulignait notamment la « *complexité des circuits administratifs et la longueur des délais* » pour le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments en France. À titre d'exemple, le délai de mise en place d'essais cliniques est de 30 à 40 jours quand il est de seulement 15 jours en Belgique. Ces délais décourageraient particulièrement la production de médicaments sur des marchés limités en termes de demande, dans la mesure où les laboratoires pharmaceutiques seraient peu incités à s'engager dans de telles procédures pour des retombées financières plus faibles que sur des médicaments « de masse ».

Quel est l'impact sur la production pour tiers d'une faiblesse de la R & D sur les principes ? Comme le montre le diagnostic des deux activités réalisé dans les parties suivantes de l'étude, une part de leur activité est constituée par un accompagnement des laboratoires lors du développement de leurs nouveaux produits. L'affaiblissement du lancement de nouveaux médicaments limite donc le marché potentiel auquel peuvent prétendre les producteurs pour tiers au niveau national. Par ailleurs, le « manque à gagner » est double puisqu'un producteur pour tiers ayant assuré la phase de développement se verra souvent confier la production industrielle si le médicament obtient une AMM (le producteur bénéficie en effet d'une bonne connaissance du produit et des technologies ayant été utilisées pour le développement, facilitant la montée à l'échelle industrielle). Or, le marché national représente encore le premier marché pour les producteurs pour tiers de médicaments pour tiers, comme cela a été révélé dans l'enquête présentée dans la première partie de l'étude. Pour les producteurs de principes actifs, cet impact est plus limité puisqu'ils sont davantage tournés vers l'export.

Concernant les difficultés de captation de nouveaux génériques, là encore, les explications sous-jacentes seraient complexes et multiples : différentiel de main-d'œuvre avec les pays à bas coût, pressions sur les prix évoquées dans le PESTEL, contraintes juridiques et réglementaires, etc. Un facteur a toutefois été clairement identifié par les industriels dans le cadre de l'étude : certaines limites dans l'application de l'exception Bolar.

Or, les exceptions Bolar visent justement à favoriser la production de nouveaux génériques. Elles permettent à un producteur de préparer la commercialisation d'un générique (réalisation d'études et essais cliniques) avant la fin du brevet du principe associé sans contrevenir aux règles de propriété intellectuelle. Régie au niveau européen par la Directive 2004/27/CE, elle est toutefois interprétée de manière différente selon les États membres. En France, les producteurs pour tiers « génériqueurs » ont la possibilité depuis 2009 de réaliser toutes les actions nécessaires à la libération des lots le jour de l'expiration du brevet, leur permettant d'être les « premiers » sur le marché¹⁶⁵. Cette démarche est effectuée dans le cadre d'accords entre le génériqueur, le laboratoire pharmaceutique disposant du brevet et le CEPS. Toutefois, en l'absence de règles précisément définies, un flou subsiste au niveau des contreparties accordées aux laboratoires pharmaceutiques. Ceux-ci sont donc peu enclins à recourir à l'exception Bolar et un nombre très faible d'accords a été trouvé depuis 2008. La production des nouveaux génériques est alors captée par d'autres pays ayant mis en place des exceptions Bolar plus fluides, notamment en Asie.

La captation n'est pas le seul facteur limitant l'investissement, le contexte réglementaire et normatif étant souligné par les industriels rencontrés dans le cadre de l'étude comme un facteur également déterminant.

Un cadre juridique et d'aides peu lisibles. De nombreux rapports ont souligné le phénomène d'inflation des normes au niveau national. Hormis les cas où un agenda législatif clair et précis est fixé, cette inflation entraînerait des difficultés pour leur appréhension par les industriels. L'inflation n'en est pas le seul facteur explicatif. D'une part, dans leur contenu même, ces normes sont souvent complexes et parfois contradictoires entre elles. D'autre part, leur compréhension est souvent peu facilitée par la faible coordination des administrations aux différentes échelles territoriales¹⁶⁶. De ce fait, les industriels doivent mobiliser un personnel

¹⁶³ *La production pharmaceutique en France*, par Roland Berger, 2013.

¹⁶⁴ *Le médicament : à quel prix ?*, rapport d'information au Sénat n°739 (2015-2016) rédigé par MM. Gilbert Barbier et Yves Daudigny et fait au nom de la commission des affaires sociales.

¹⁶⁵ Les aménagements de l'exception Bolar en France ont été décidés dans le cadre du Comité stratégique des industries de santé (CSIS).

¹⁶⁶ *Simplification de la réglementation et amélioration de la compétitivité industrielle*, par Laure de la Raudière, 2010.

dédié pour effectuer une veille réglementaire approfondie, ou font appel à des organismes spécialisés (48 % des entreprises – tous secteurs confondus – faisaient appel à ces organismes en 2013¹⁶⁷). Les activités étudiées dans le cadre de l'étude ne font pas exception. Les industriels interrogés dans l'étude soulignent la faible lisibilité du cadre réglementaire et leur impact sur leur compétitivité au quotidien. Par ailleurs, cette faible lisibilité est également indiquée par les laboratoires pharmaceutiques clients comme un facteur peu incitatif lorsqu'elles souhaitent implanter un site de production en France¹⁶⁸.

Toujours selon les industriels interrogés dans le cadre de l'étude, le système d'aides aux industriels s'avérerait également complexe à appréhender en raison notamment de la diversité des échelles d'attribution (européenne, nationale, régionale, etc.). Un travail de centralisation des informations serait nécessaire, dans la lignée des travaux effectués sur les aides à l'export par Business France.

La lisibilité du cadre réglementaire et normatif s'ajoute à une inflation constatée par les industriels des inspections, pouvant être problématiques.

Une adaptation complexe des fabricants à l'amplification des inspections réglementaires et audits.

L'importance de ces dernières pour la montée en gamme de l'industrie et la compétitivité qualité vis-à-vis des pays à bas coût n'est pas remise en question. Les industriels constatent toutefois une amplification aussi bien des inspections des agences de santé que des audits de leurs laboratoires clients, provoquant un « effet ciseau ». Ce phénomène nécessite la mobilisation de ressources dédiées (personnel, locaux, etc.) qui peut peser fortement sur les entreprises les plus petites. Les exigences de réactivité et de moyens sont particulièrement élevées lors des inspections inopinées de l'ANSM¹⁶⁹. Certains industriels interrogés dans le cadre de l'étude les jugent nécessaires, mais parfois trop longues (deux à trois jours, comme les inspections convenues à l'avance).

Mais le contexte réglementaire dans lequel s'exerce la production n'est pas le seul enjeu pour renforcer la compétitivité des acteurs. Deux enjeux internes à la filière peuvent être également soulignés.

Une intégration faible des différents maillons de la production sur des produits pour lesquels cette intégration s'avérerait pertinente.

Le diagnostic des deux activités étudiées réalisé dans les deux parties suivantes met en valeur l'intégration avancée au sein des producteurs pour tiers en France de services complémentaires à la production industrielle (développement clinique, accompagnement réglementaire, etc.). Mais si l'on considère l'intégration directe entre les deux activités étudiées, contrairement à l'Inde ou à la Chine, une séparation forte subsiste en France entre la production de principes actifs et la production pour tiers de médicaments. Cette séparation s'exprime aussi bien :

- o Au niveau des modèles d'imports/exports. Les flux s'avèrent difficilement quantifiables dans la mesure où le choix des fournisseurs de producteurs pour tiers relève du secret industriel, mais un schéma général semble se dégager de l'analyse : les producteurs de principes actifs vendent la majorité de leur production à l'étranger tandis que dans le même temps les producteurs pour tiers de médicaments sur le territoire français importent l'essentiel de leurs principes actifs (au global, deux tiers des principes actifs consommés en France étaient encore importés en 2014¹⁷⁰). Deux raisons pourraient appuyer ce schéma :
 - o La mondialisation de la production de principes actifs, qui amènent des laboratoires étrangers à solliciter des producteurs français. De ce fait, ces producteurs bénéficient de ces débouchés internationaux et ne servent pas uniquement le marché national.
 - o Le décalage entre d'une part la nature des principes actifs produits sur le territoire et les médicaments façonnés par les purs producteurs pour tiers de médicaments, qui mobilisent souvent des molécules matures à faible valeur ajoutée dont la production a souvent été délocalisée vers les pays asiatiques. De fait, un tel schéma ne contribue pas à créer des relations d'affaires entre les deux activités.
- o Au niveau de l'offre. Un nombre très limité d'entreprises est en capacité de proposer la production sur le territoire français d'un principe actif, la production du médicament et son conditionnement avec en

¹⁶⁷ *Étude par événements de vie sur la complexité : volet entreprise*, par SGMAP, 2013.

¹⁶⁸ Cet aspect est également souligné au sein du rapport d'information au Sénat n°739 (2015-2016) : *Le médicament : à quel prix ?*, rédigé par MM. Gilbert Barbier et Yves Daudigny et fait au nom de la Commission des affaires sociales.

¹⁶⁹ Sur 201 inspections réalisées en 2015 auprès des établissements pharmaceutiques, les inspections inopinées en représentaient 18 %. Cette statistique inclut également les contrôles d'autres produits de santé que les médicaments (source : *Direction de l'inspection - actualités*, ANSM, 2016).

¹⁷⁰ *La chimie fine pharmaceutique - Prévisions 2014 et perspectives à moyen terme, paysage concurrentiel et axes de développement des opérateurs*, par Xerfi, 2014.

parallèle des services annexes pour le développement de nouveaux médicaments (développement clinique, appui réglementaire).

L'intégration des étapes de la production du principe actif et de la production pour tiers de médicaments dans une même offre a un intérêt limité pour les principes actifs vendus sur catalogue, car ils sont écoulés à des dizaines de clients partout dans le monde. Toutefois, pour les substances biologiques et les molécules à haute activité, elle constitue une demande de plus en plus forte des laboratoires et pourrait permettre de renforcer l'offre des producteurs pour tiers en France. La production de substances biologiques nécessite notamment de réaliser la production de la molécule et la mise en forme pharmaceutique dans un délai court, de l'ordre de trois semaines pour la bioproduction sur cellules animales¹⁷¹. Cette contrainte technique rend pertinente l'intégration sur un même site de la production du principe actif et sa formulation.

La séparation des activités étudiées en France peut être illustrée symboliquement par l'inclusion du Sicos Biochimie, organisation représentative de la production de principes actifs, dans le Comité stratégique Chimie et Matériaux. L'organisation pourrait pourtant être intégrée directement dans celui des Industries et Technologies de Santé, dont le périmètre englobe la production pour tiers dans son ensemble (production de principes actifs et production de médicaments).

Un travail nécessaire sur l'image de la filière française à l'international. D'une part, les capacités de l'outil productif français paraissent mal connues à l'étranger, et même parfois en France. Ce constat est particulièrement vrai sur les productions attractives comme les substances biologiques ou les molécules de haute activité. D'autre part, la filière française renvoie l'image d'un contexte administratif et social parfois complexe. Cette image peut orienter négativement les choix des investissements des clients, tant pour la reprise de sites sur le territoire français que le choix d'un fournisseur de médicaments ou de principes actifs.

* *

*

¹⁷¹ Les protéines thérapeutiques ou les anticorps monoclonaux ont en effet une durée de vie limitée et doivent être stabilisés rapidement par la formulation.

Synthèse de l'analyse du marché mondial

- La demande en production pour tiers progresse rapidement au niveau mondial, aussi bien pour la production pour tiers de médicaments (+ 7% de croissance par an depuis 2014 ; un marché de 45 Md€ en 2015) que pour la production pour tiers de principes actifs (+ 10% entre 2010 et 2015 ; un marché de 40 Md€ en 2015) ;
- Les activités suivent des logiques de localisation différentes : la production de principes actifs est mondialisée, avec un mouvement actuel de relocalisation de productions depuis l'Asie vers l'Europe et les États-Unis, et la production pour tiers de médicaments est encore fortement régionalisée ;
- L'Amérique du Nord et l'Union européenne sont les premiers marchés en termes de demande, concentrant 50 % du marché en valeur de la production pour tiers de principes actifs et 70 % du marché de la production pour tiers de médicaments pour tiers ;
- Malgré de fortes barrières à l'entrée pour certains d'entre eux (Russie, Chine, Algérie, etc.), les BRIC représentent des marchés prometteurs, avec un taux de croissance annuel moyen de ventes de médicaments autour de 10-15 % pour l'Inde, la Chine ou le Brésil ;
- Les segments de production jugés particulièrement attractifs pour les principes actifs, c'est-à-dire avec une intensité concurrentielle encore limitée et des perspectives de croissance supérieures à 5 % d'ici 2020, sont les principes biologiques et les principes actifs de haute activité. Leur production est essentiellement assurée par les États-Unis et les *leaders* européens (Italie, Allemagne, France, etc.) ;
- L'Inde et la Chine produisent toutefois entre 60 % et 80 % des principes actifs en volume au niveau mondial, avec un positionnement fort sur les molécules génériques et les biosimilaires ;
- Pour la production pour tiers de médicaments, les segments jugés particulièrement attractifs sont les formes stériles et les semi-solides, avec là encore des capacités concentrées en Amérique du Nord et en Europe ;
- Les formes sèches orales (comprimés, gélules, etc.) restent toutefois dominantes en termes de demande avec 60 % de la valeur du marché ;
- Pour se différencier, l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest se tournent vers la qualité quand l'Europe de l'Est (sur la production pour tiers de médicaments), et l'Asie (sur les principes actifs), jouent la différenciation par les coûts ;
- Dans ce jeu concurrentiel, les producteurs de principes actifs français se situent dans la moyenne des pays producteurs en termes de capacité de production et d'expertise sur l'ensemble des segments de la production de principes actifs, hormis un retard sur les biosimilaires ;
- Les producteurs pour tiers de médicaments français s'inscrivent parmi les pays *leaders* mondiaux sur les formes solides orales, les suppositoires et les unidoses, et dans la moyenne des pays producteurs sur les autres productions ;
- Les producteurs pour tiers en France peuvent s'appuyer sur des savoir-faire reconnus, une productivité perçue par les acteurs sur le territoire et en dehors comme bonne par rapport aux petits voisins (Allemagne, Italie) et des atouts structurels (bonne qualité d'infrastructure, qualité de la formation continue, CICE, suramortissement) ;
- Cinq faiblesses ressortent pour sa compétitivité : des difficultés pour la captation de nouveaux médicaments contrairement à un pays comme l'Angleterre, un cadre réglementaire et d'aides peu lisible, une amplification des inspections réglementaires et des audits complexes à gérer au sein des entreprises, une faiblesse relative au niveau des offres intégrées principes actifs/production pour tiers de médicaments alors que des mouvements sont actuellement sensibles au niveau international (exemple : acquisition par Recipharm d'Uppsala en 2016) et une image de la production française parfois peu favorable (visibilité faible en Chine contrairement à l'Allemagne ou la Suède, segments de production peu valorisés comme les capacités en biotechnologies).

Analyse de l'offre française de production de principes actifs pour tiers

Construite principalement sur la base d'entretiens avec les producteurs de principes actifs et leurs clients, l'analyse ci-dessous confirme et explique en partie la tendance positive constatée lors de l'enquête présentée dans la première partie de l'étude.

Après une décennie 2000-2010 d'intense délocalisation vers les pays asiatiques et de difficultés économiques, les fabricants français seraient en train de redevenir des partenaires stratégiques des laboratoires pharmaceutiques dans le cadre d'un mouvement plus global de relocalisation de la production. Illustrant ce constat, l'industrie de production pour tiers serait passée d'une situation globale de surcapacité à des carnets de commandes pleins.

En conséquence, les producteurs de principes actifs pour tiers se positionnent aujourd'hui en concurrence frontale avec d'autres pays européens et l'Amérique du Nord. Sur un marché mondialisé, ils adoptent alors des stratégies de spécialisation ou diversification assez marquées. Ils se positionnent par ailleurs de plus en plus sur de nouveaux débouchés dans d'autres secteurs ou en amont de la chaîne de valeur, intégrant la production d'intermédiaires ou de nouveaux services à leur activité.

Une production pour tiers équilibrée entre vente à tiers et sous-traitance et faible sur les biotechnologies

L'équilibre de la production française de principes actifs est globalement calqué sur celui européen : 50 % de médicaments principes vendus sur la base de contrats de sous-traitance, et 50 % de principes actifs tombés dans le domaine public vendus sur catalogue. Les entreprises françaises sont pour la plupart d'entre elles positionnées sur ces deux activités, même si la proportion de chacune d'entre elle peut fortement varier. La nature de la production d'une entreprise est fortement liée à un positionnement historique et au développement d'un portefeuille établi au fil des années. Le positionnement sur un nouveau produit va nécessiter en effet le lancement d'une nouvelle ligne de production et représenter un investissement souvent long et coûteux.

Plus particulièrement, la production d'un générique est souvent issue d'une relation de longue date entre un fabricant et un laboratoire, à l'image de l'entreprise Centipharm (groupe Axyntis). Elle peut également reposer sur une technologie « de niche » permettant une production compétitive au niveau des coûts. Le site de Limay (PCAS) détient un tel avantage concurrentiel qui lui garantit une position de *leader* sur la production d'un générique spécifique.

Par ailleurs, la première partie révèle que 2 % seulement des références de principes actifs produits en France par les producteurs pour tiers sont des substances biologiques. L'essentiel du portefeuille des producteurs est encore constitué de molécules chimiques. Les biotechnologies restent principalement bornées à des sites tournés vers la production en propre, à l'image du site de Sanofi de Vitry-sur-Seine. Dans la production pour tiers peuvent être cités Mabgène, filiale du groupe LFB spécialisée dans les anticorps monoclonaux et les protéines recombinantes en utilisant des techniques de culture de cellules animales, PX'Therapeutics (protéines recombinantes) ou encore Valneva (vaccins). Créées respectivement en 1997, 2000 et 1999, ces entreprises peuvent être considérées comme des entrants récents sur le marché de la production pour tiers. Parmi les producteurs pour tiers plus anciens, seul Novasep a développé une offre dans le domaine des biotechnologies.

Amenée à tirer le marché mondial à 5-10 ans, la production de molécules à haute activité, un segment jugé attractif dans la première partie de l'étude, reste également limitée à quelques sites sur le territoire (par exemple : Minafin, Siegfried, etc.).

La demande dépasse l'offre en production pour tiers

Dans les années 1990 et 2000, une délocalisation massive de la production de principes actifs s'est effectuée depuis la France vers les pays asiatiques, pour deux raisons principalement : les coûts de la main-d'œuvre attractifs et la faiblesse des réglementations HSE. Ce phénomène a généré une situation de surcapacité de l'offre française, perdant des marchés. En conséquence, l'industrie a dû mettre en œuvre des politiques de rationalisation et des plans de licenciement, comme l'expliquait Vincent Touraille, président du Sicos Biochimie, dans un entretien en 2014¹⁷² : « à la suite de la crise de 2009, la chimie européenne a fait d'énormes efforts de

¹⁷² Perspectives favorables pour les acteurs de la chimie fine, IndustriePharma n°82, septembre 2014.

restructuration. », et de préciser que dans le même temps « les grands laboratoires pharmaceutiques ont eu tendance à se désengager de la chimie. ».

Toutefois, une embellie peut être constatée depuis le début des années 2010. Certaines productions auraient en effet été relocalisées depuis l'Asie vers l'Europe, la France ayant capté en partie ce phénomène. Ce dernier est difficilement chiffrable mais il peut être appuyé par la bonne situation économique des producteurs pour tiers décrite dans la première partie et le retour des industriels rencontrés dans le cadre de l'étude, dont les carnets de commandes sont pleins. Ce mouvement de relocalisation résulte d'une combinaison de facteurs :

- les décisions réglementaires ayant durci les attentes des agences sanitaires vis-à-vis de la fabrication, et par répercussion des laboratoires pharmaceutiques envers leurs fournisseurs (*Falsified Medicines Directive* en Europe, aux États-Unis les *FDASIA* et le *Generic Drug User Fee Act* (GDUFA). Ces décisions incitent les laboratoires à privilégier des fournisseurs avec une garantie de qualité ;
- les ruptures de stock sur certains médicaments : mi-2016, près d'une soixantaine de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur étaient recensés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) comme rencontrant des difficultés d'approvisionnement. Le lien entre ces difficultés et la maîtrise de la production de principes actifs pharmaceutiques a été établi clairement par l'EMA dès 2012¹⁷³. Ces ruptures ont incité les laboratoires pharmaceutiques européens et américains à se tourner vers des fournisseurs « de proximité » ;
- les scandales ayant touché la production des pays asiatiques ces dernières années, et ce à différents niveaux :
 - o la Chine connaît principalement des problèmes politiques liés à la corruption¹⁷⁴ et à l'imprévisibilité des décisions des autorités locales, qui peuvent entraîner des fermetures de sites,
 - o par ailleurs, de grands laboratoires pharmaceutiques ont rencontré des problèmes de propriété intellectuelle en Inde. Les pouvoirs publics indiens ont émis en 2012 une licence obligatoire sur un produit breveté par Bayer contre le cancer du foie¹⁷⁵. Cette mesure, prévue depuis 1995 par l'Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC), permet à un pays d'autoriser la production ou importation du générique d'un médicament breveté pendant 20 ans, lorsque ce princeps est vendu à un prix trop élevé par rapport aux exigences de santé publique. En 2013, le laboratoire Novartis a vu sa demande de brevet pour un traitement contre la leucémie rejetée, en vertu d'une clause de la loi indienne qui permet de refuser un brevet aux médicaments n'apportant que des améliorations mineures à des principes actifs découverts avant 1995¹⁷⁶ ;
- enfin, l'Inde et la Chine sont au cœur des luttes contre les médicaments falsifiés, en étant les principaux pays producteurs. Autrement appelés « contrefaçons », ces médicaments adoptent la même apparence que le princeps ou générique qu'ils falsifient, mais n'incluent pas de principe actif (près de 60 % des cas) ou sont sous-dosés¹⁷⁷ ;
- la réduction des écarts de salaire entre l'Asie et les pays occidentaux.

Ces facteurs ont eu pour effet de diminuer l'attractivité des pays de production asiatiques au profit des producteurs européens et notamment français.

Un durcissement du contexte réglementaire

La problématique des ruptures d'approvisionnement en principes actifs s'est imposée comme un sujet clé à la fin des années 2000, à la suite de la vague de délocalisation vers l'Inde et la Chine. Ces ruptures peuvent résulter de plusieurs incidents de production plus fréquents dans les pays asiatiques : cas de falsification, arrêts d'exploitation pour cause de non-respect des normes ou décision gouvernementale pour la Chine, concentration sur des molécules simples à gros volumes aux dépens de petits produits, etc. L'augmentation du

¹⁷³ *Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems*, par European Medicines Agency, 2012.

¹⁷⁴ En 2013, le groupe pharmaceutique anglais GSK s'est retrouvé impliqué dans un vaste scandale où des dirigeants locaux auraient contourné la réglementation chinoise avec le versement de pots-de-vin à hauteur de 372 M€ ayant résulté dans un surcoût de 20 % des médicaments vendus dans le pays.

¹⁷⁵ *L'Inde déclare la guerre aux industries pharmaceutiques*, Youphil, 30/01/2013.

¹⁷⁶ *Affaire Novartis : l'Inde préserve les médicaments génériques*, Le Monde, par Julien Bouissou, 01/04/2013.

¹⁷⁷ *Les Médicaments falsifiés. Plus qu'un Scandale, un Crime*, par l'Académie nationale de médecine, 2015.

risque de pénuries sur certains médicaments stratégiques a alors incité les autorités publiques à légiférer.

Pour lutter spécifiquement contre la falsification, cela s'est traduit en Europe par la Directive européenne 2001/83/CE, modifiée par la Directive 2011/62/UE en 2011. Entre autres, ces directives imposent aux fabricants de médicaments de vérifier auprès de leurs producteurs de principes actifs européens qu'ils sont bien enregistrés auprès de l'autorité compétente de l'État dans lequel ils sont établis. Ils doivent également auditer leurs fournisseurs pour s'assurer que ces derniers respectent le respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices* – GMP), puis attester de cet audit lors de la constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, des contrôles réguliers et des inspections inopinées sont mis en place. Enfin, tout principe actif importé doit être accompagné d'une confirmation de l'autorité compétente du pays d'origine que sa fabrication s'est conformée à des GMP au moins aussi exigeantes que celles de l'Union européenne.

Avec l'objectif de se donner les moyens de davantage contrôler les principes actifs entrant sur son territoire, les États-Unis ont adopté un système très pragmatique à travers le GDUFA. Entré en application en octobre 2012, il impose aux producteurs de principes actifs génériques qui souhaitent exporter aux États-Unis de se déclarer auprès de l'Administration et le paiement d'une redevance auprès de la *Food and drug administration* (FDA). Cette redevance permet de mieux identifier les sites producteurs de principes actifs et médicaments génériques exportant aux États-Unis, de financer leur inspection biannuelle et d'améliorer les délais d'évaluation des dossiers d'enregistrement.

D'un côté, la production de principes actifs a connu une période d'intense rationalisation de ses capacités de production. De l'autre, son attractivité vis-à-vis des pays asiatiques s'est améliorée. Du retour des industriels rencontrés dans le cadre de l'étude, dont les carnets de commandes sont souvent pleins, ce double phénomène a permis d'équilibrer l'offre et la demande sur le marché voire de générer une légère situation de sous-capacité (certaines demandes de clients sont refusées par les producteurs). Elle concernerait toutes les étapes de la chaîne de production, aussi bien la production des principes actifs que des intermédiaires chimiques que ces producteurs peuvent également produire¹⁷⁸.

Ce phénomène est orienté globalement vers des principes produits en sous-traitance mais également, dans une moindre mesure, vers des génériques vendus sur catalogue. En 2015, par exemple, l'un des premiers fabricants français sur le marché a récupéré la production d'un générique auprès d'un laboratoire français en proposant des prix 20 à 30 % plus bas que ceux proposés par le fabricant indien qui le produisait initialement. Cet avantage comparatif a été permis par la mise en place d'un processus de fabrication optimisé, basé sur une technologie ayant permis de diminuer significativement le coût de revient.

L'entreprise Euticals illustre bien la situation de l'industrie. Il y a 15 ans, l'entreprise employait 230 personnes. En 2016, après des plans de restructuration, son effectif est passé à 160 employés. Toutefois, ses deux lignes de production stérile sont saturées. Par ailleurs, l'entreprise continue de produire des génériques pour des clients, qui perçoivent bien mieux la valeur de ces produits en termes de qualité par rapport aux productions asiatiques qu'il y a quelques années.

Des investissements toutefois orientés vers la mise en conformité réglementaire

Le durcissement des réglementations présentées dans l'encadré ci-dessus a entraîné une montée en gamme de l'industrie française. Cet ajustement a permis la mise en place d'un tissu de production de qualité tant sur le plan technique qu'environnemental, et reconnu au niveau international.

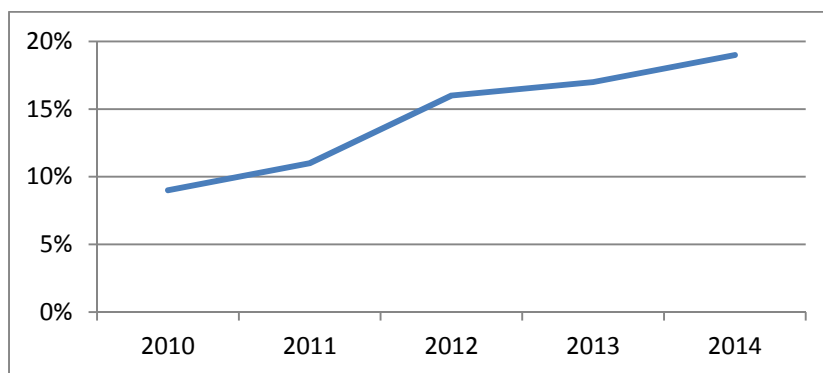
Le niveau de qualité de l'outil productif est jugé globalement bon. Cette notion inclut aussi bien la qualité des lots livrés par les producteurs pour tiers que la qualité HSE (Hygiène, sécurité, environnement) de leur processus de fabrication. La qualité des lots a été fortement tirée par les dispositions réglementaires prises à l'échelle de l'Union européenne, notamment les Directives 2001/83/CE puis 2011/62/UE qui renforcent le cadre de contrôle. La responsabilité de leur application incombe au fabricant du produit fini, qui doit donc effectuer des contrôles réguliers auprès de ses fournisseurs pour s'assurer de la bonne qualité de ses intrants (en particulier les principes actifs) et attester auprès des autorités sanitaires compétentes sa propre conformité. Par ailleurs, la Directive 2011/62/UE renforce la traçabilité des médicaments.

¹⁷⁸ Les intermédiaires (non inclus dans le périmètre d'étude) peuvent représenter une proportion importante du chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs, jusqu'à 50 % pour certains d'entre eux.

Les producteurs pour tiers de principes actifs sur le territoire français ont donc fait évoluer leur production de manière à être en ligne avec ces pratiques. Ce constat peut être fait en France mais également à l'échelle des producteurs européens, comme le soulignait l'*European fine chemicals group* (EFCG) en octobre 2015¹⁷⁹. Le bilan des contrôles est éloquent : sur près de 500 inspections de fabricants de matières premières pharmaceutiques réalisées par l'ANSM entre 2006 et 2011, les écarts majeurs de qualité étaient six fois plus importants dans les pays tiers par rapport à la France¹⁸⁰. Ce niveau de qualité est globalement partagé avec les pays européens et les États-Unis, qui ont suivi un processus de contrôle qualité similaire, mais il constitue un réel élément de différenciation vis-à-vis des pays asiatiques. Sur la décennie 2000, les inspections par l'ANSM révélant des lots de non-conformité s'élevaient à 4,9 % lorsque les matières premières étaient d'origine non européenne (en grande partie d'Asie) et à 3,7 % lorsqu'elles provenaient de l'Union européenne. Par ailleurs, en Chine, 30 % des sites de production pharmaceutique n'étaient pas accrédités GMP mi-2016, faisant peser des doutes sur la qualité de leur production.

Cette « orientation qualité » aurait eu toutefois un effet négatif sur l'investissement productif. Certes, elle a amplifié les investissements des industriels, comme le montre l'évolution de leur taux d'investissement sur le graphique ci-dessous¹⁸¹ :

Figure 63 – Taux d'investissement des entreprises produisant des principes actifs pour tiers en France entre 2010 et 2014 –
(Source : consolidation réalisée par la DGE sur la base de données Insee)



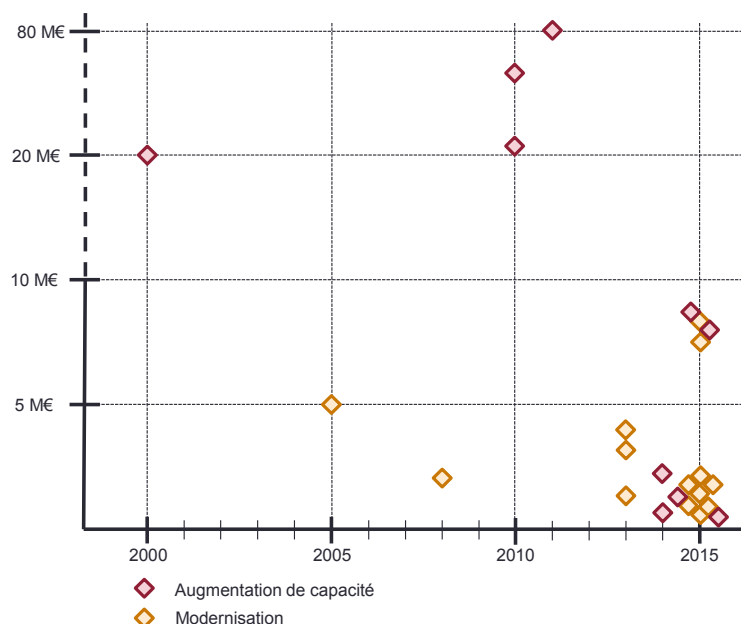
Comme le montre l'enquête réalisée auprès des industriels, ces investissements ont toutefois souvent été concentrés vers la mise en conformité réglementaire de leurs usines. Ainsi, sur dix-huit sites répondants ayant investi entre 2013 et 2016, six sites seulement ont investi pour augmenter leurs capacités de production. Les douze autres ont « modernisé » leur outil, c'est-à-dire qu'ils l'ont adopté aux normes et réglementation en vigueur.

¹⁷⁹ API – *global business development*, EFCG, par Dr Gian Mario Baccalini, 2015.

¹⁸⁰ La France représentait 75 % des inspections réalisées sur cette période. Source : *Contrôle des matières premières dans l'industrie pharmaceutique*, par Pierre-Antoine Bonnet, Matinale des experts chimistes de France, 2014.

¹⁸¹ Cet indicateur est calculé en reportant la formation brute de capital fixe (FBCF) sur la valeur ajoutée brute.

Figure 64 – Année, volume et nature des investissements des purs producteurs pour tiers de médicaments en France (source : enquête en ligne)



Par ailleurs, il apparaît que les investissements de diversification ou d'augmentation de capacité ont souvent été réalisés ou démarrés il y a plusieurs années. Minafin a ainsi investi en 2009 dans la production de molécules à haute activité. L'entreprise La Mesta Chimie Fine, dans les Alpes-Maritimes, a commencé à intégrer les technologies de production en continu à son activité à partir de 2004. Ces entreprises qui ont investi précocement en tirent aujourd'hui les bénéfices pour leur attractivité et leur compétitivité, ayant pu se positionner parmi les premiers entrants sur ces marchés encore de niche.

La chimie en continu : vers plus d'efficacité de la synthèse chimique

Traditionnellement, la production de principes actifs est réalisée par « lots ». Chaque lot séparé est soumis à une succession d'étapes, générant des produits intermédiaires, jusqu'à la synthèse du produit fini, le principe actif. Si ce procédé de fabrication est aujourd'hui largement dominant, il induit des transferts de chaleur ou de matière qui peuvent nuire au bon déroulement de la synthèse chimique.

Technologie de rupture, la chimie en continu vise à intensifier les procédés de fabrication de principes actifs, de les fluidifier au maximum pour limiter les transferts. Les bénéfices sont nombreux : accélération de la synthèse, amélioration de sa sécurité, meilleure efficacité énergétique, etc. Sur le site de La Mesta, un réacteur intensifié en continu est utilisé pour réaliser des réactions difficiles faisant intervenir un réactif potentiellement dangereux : le phosgène. Grâce à cette technologie, le réactif n'a plus besoin d'être stocké.

Les industriels doivent donc s'adapter à l'amplification des normes HSE, déjà soulignée dans le PESTEL (Politique, économique, sociologique, technologique, écologique, légal) réalisé dans l'analyse du marché mondial. Pour rappel, entre 2010 et 2015, le nombre de textes en lien avec les exigences HSE (lois, décrets, arrêtés) applicables aux sites chimiques sont passés de 1 600 à 2 000 en France¹⁸². Or, du retour de nombreux producteurs pour tiers interviewés dans le cadre de l'étude, leur travail de mise en conformité à ce niveau serait soutenu de manière très disparate par les directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement (DREAL) selon les régions. Certaines inspections privilégient en effet une approche « rigoriste » des normes environnementales, tandis que d'autres sont menées dans un esprit de coconstruction avec les producteurs pour prendre en compte leurs contraintes industrielles spécifiques. Cette seconde approche paraît plus en phase avec les exigences de compétitivité des entreprises, et serait davantage en vigueur dans des pays comme l'Allemagne. Relevant d'une appréciation sensible des industriels, ces éléments ne peuvent être étayés de manière chiffrée mais méritent d'être soulignés dans la mesure où il pourrait déséquilibrer le jeu concurrentiel sur le territoire national.

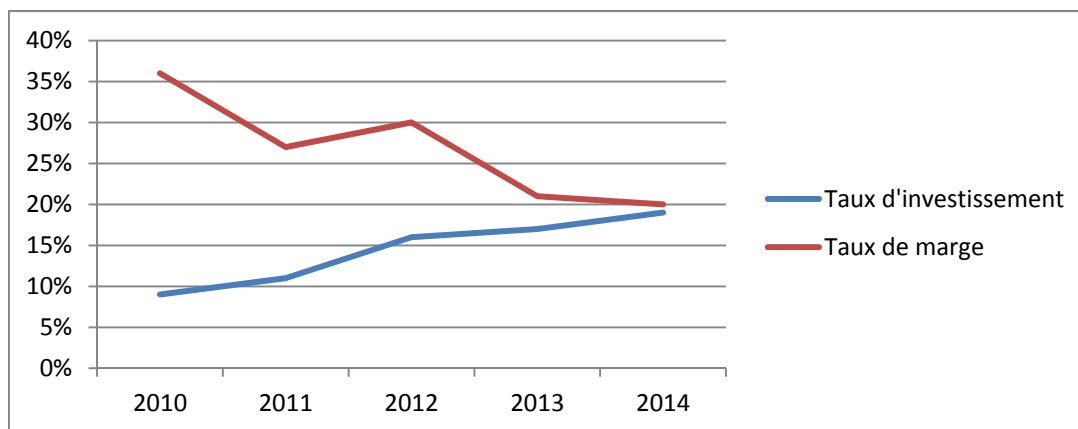
¹⁸² *Contrat de filière du Comité stratégique de filière « chimie et matériaux » 2016/2017*, par le Comité stratégique de filière « chimie et matériaux », juin 2016.

Des pressions sur les marges fortes mais pouvant être relativisées

La dynamique de hausse des investissements (taux d'investissement¹⁸³) contraste avec la diminution des marges (taux de marge¹⁸⁴), nette dans le graphique ci-dessous :

Figure 65 – Taux d'investissement et de marge des entreprises produisant des principes actifs pour tiers en France entre 2010 et 2014

(Source : consolidation réalisée par la DGE sur la base de données Insee)

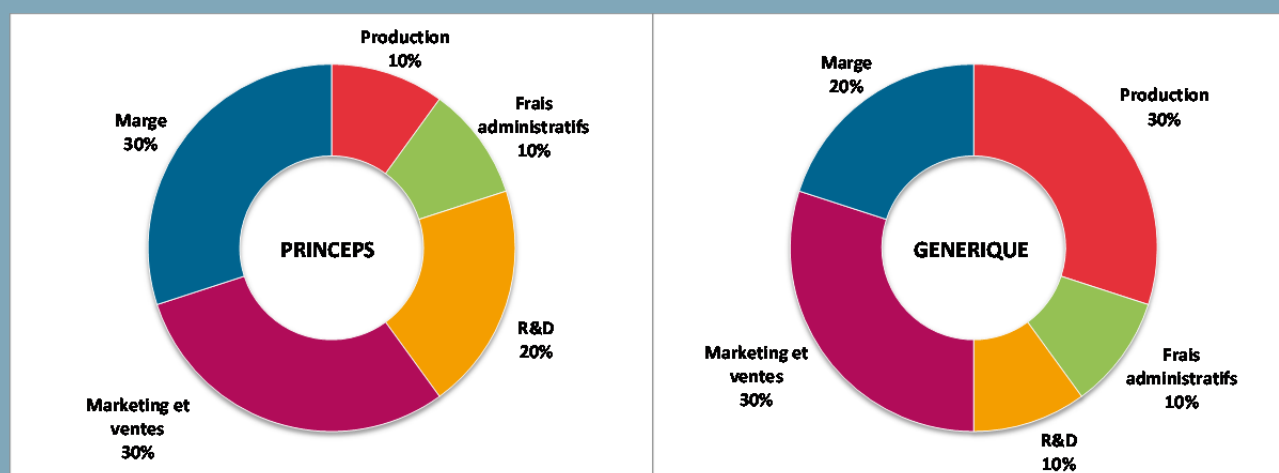


Cette diminution des marges résulte probablement d'une diversité de facteurs. Parmi eux, les producteurs pour tiers de principes actifs font particulièrement remonter des **pressions à la baisse sur leurs prix exercés par leurs clients**, même si le secret industriel ne permet pas d'illustrer de manière chiffrée ce phénomène.

Quel lien entre la réduction des coûts au sein des laboratoires pharmaceutiques et les prix de leurs fournisseurs ?

Le poste de la production représente autour de 10 % du prix industriel d'un médicament princeps et autour de 30 % du prix industriel d'un générique, comme rappelé dans les graphiques ci-dessous :

Figure 66 - Décomposition du prix industriel d'un médicament (source : Alcimed, d'après des données de Roland Berger¹⁸⁵)



¹⁸³ Cet indicateur est calculé en reportant la formation brute de capital fixe (FBCF) sur la valeur ajoutée brute.

¹⁸⁴ Le taux de marge est calculé en reportant l'excédent brut d'exploitation (EBE) sur la valeur ajoutée.

¹⁸⁵ Pour la décomposition du prix du générique, il a été pris comme hypothèse que les 20 % supplémentaires affectés à la production résultait dans une diminution égale de la marge et de la R & D. Ces postes sont en effet les deux principaux diminuant, un générique nécessitant moins de R & D et entraînant généralement des marges moins élevées.

Du retour des industriels consultés dans le cadre de l'étude et de l'avis de nombreux observateurs¹⁸⁶, la production est généralement le premier poste affecté par les nécessités de réduction des coûts qui peuvent advenir pour les laboratoires pharmaceutiques.

Les déterminants pouvant entraîner une nécessité de réduire ses coûts de production d'un produit pour un laboratoire pharmaceutique sont multiples et de différentes natures. Ils peuvent être endogènes (planification d'un investissement, stratégie de désendettement, rationalisation interne, etc.) mais également exogènes. Or les laboratoires pharmaceutiques français comme internationaux ont connu ces dernières années un contexte concurrentiel de plus en plus exigeant avec :

- la montée en puissance des génériques ; lorsqu'un princeps perd son brevet le(s) générique(s) de substitution est (sont) mis sur le marché à des prix bien inférieurs. En France, leur PFHT (Prix fabricants hors taxes) lors de la mise sur le marché est fixé à - 60 % du prix du princeps. En parallèle, le princeps subit également une baisse de prix de 20 % ;
- le durcissement de la législation, analysé plus haut, nécessite des investissements pour répondre aux nouvelles contraintes ;
- les baisses de prix des médicaments régulés orchestrées par les systèmes de soin nationaux dans l'optique de réduire leur déficit ; pour les médicaments distribués en France, ces baisses ont été significatives sous l'action du Comité économique des produits de santé (CEPS) puisqu'elles ont presque doublé par rapport à la période 2007-2012¹⁸⁷, atteignant un rythme annuel d'environ 900 M€ par an. Ces baisses nécessiteraient des ajustements de coûts du côté des laboratoires pharmaceutiques les commercialisant.

Des politiques de rationalisation des fournisseurs ont, en effet été mis en œuvre pour s'adapter à ce contexte. La montée en puissance des fonctions achat au sein des laboratoires depuis 10-15 ans en est une bonne illustration. Dans les décennies précédentes, les achats étaient assurés directement par les responsables de production ou d'autres personnels du processus de production. Ces achats, comprenant les matières premières pharmaceutiques, sont aujourd'hui pris en charge par des acheteurs spécialistes de la négociation. À titre d'exemple, dans un groupe comme Astra Zeneca, il y avait une centaine d'acheteurs ; en 2010, ils étaient autour de 500¹⁸⁸.

De ce fait, les producteurs pour tiers qui approvisionnent les laboratoires pharmaceutiques ont pu être amenés à devoir répercuter les pressions sur leurs prix.

Parmi les fournisseurs de la production, les principes actifs constituent l'un des postes sur lequel des économies seraient effectuées. Toutefois, les pressions sur les prix restent à des niveaux jugés tolérables du retour des industriels interrogés. En effet, trois constats structurels peuvent être faits :

- Elles restent bien inférieures à celles que peuvent connaître d'autres secteurs comme la sous-traitance automobile. Cet écart tient notamment aux barrières à l'entrée élevées pour la production pour tiers de principes actifs pharmaceutiques (sites industriels d'ampleur, intensité capitaliste, savoir-faire spécifique, etc.). Bien que la concurrence soit forte au niveau mondial, les nouvelles entrées d'acteurs sur le marché sont donc rares. Avec une demande en progression, les prix sont donc peu tirés vers le bas ;
- Par ailleurs, les pressions ne s'appliquent pas uniformément :
 - o Sur les principes actifs génériques, la forte présence des producteurs asiatiques exacerbe la concurrence avec un effet de baisse des prix. En conséquence, la rentabilité des producteurs de principes actifs pour tiers français est souvent tirée par la production en sous-traitance de molécules princeps, même si certains fabricants parviennent à dégager des marges sur la vente de génériques ;
 - o Une activité permet de dégager généralement des marges plus importantes pour les producteurs : le développement en sous-traitance de nouvelles molécules pour des laboratoires pharmaceutiques de taille moyenne ou petite. Deux raisons peuvent être apportées. D'une part, ces laboratoires bénéficient généralement d'une capacité de négociation plus faible que les grands laboratoires pharmaceutiques (achats moins centralisés, mise en concurrence réduite entre les fournisseurs, etc.). D'autre part, le développement de nouvelles molécules est soumis à des exigences de qualité et de réactivité plus élevées que la production industrielle. Pour que les

¹⁸⁶ À titre d'exemple, se référer à l'article suivant : *La production, première variable de coût des médicaments*, L'Usine nouvelle, par Gaëlle Fleitour, 21/11/2013.

¹⁸⁷ *Questions-réponses et données statistiques*, par le Comité économique des produits de santé, 2015.

¹⁸⁸ L'acheteur, figure incontournable, *IndustriePharma*, par Florence Martinache, 01/07/2016.

fournisseurs puissent répondre à ces exigences, les laboratoires sont alors moins regardants sur les coûts ;

Enfin, les laboratoires pharmaceutiques préfèrent ne pas trop tirer les prix vers le bas afin de s'assurer de la qualité des principes actifs fournis. Cette qualité est en effet stratégique tant en termes de santé publique que de respect des exigences des agences sanitaires. La relocalisation des productions permettrait par ailleurs aux fabricants de regagner en pouvoir de marché vis-à-vis de leurs clients, qui acceptent plus facilement que par le passé un surcoût pour une garantie de qualité et d'approvisionnement.

Des partenariats de nouveau privilégiés avec les laboratoires

Du retour des industriels, les producteurs de principes actifs français deviennent des partenaires privilégiés des laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers vont, en effet, limiter leur panel de fournisseurs tout en s'engageant dans des collaborations de plus long terme. Il y a quelques années pourtant, les producteurs pour tiers étaient encore considérés comme une « roue de secours » en cas de défauts d'approvisionnement depuis l'Asie. Ce nouvel « état d'esprit » est sensible en France mais pas seulement, comme l'illustre une enquête conduite successivement en 2013 et 2014 par l'institut d'études spécialisé Nice Insight¹⁸⁹. En 2013, 26 % des projets de production de principes actifs confiés par les laboratoires répondants étaient destinés à des partenaires « stratégiques ». Ces derniers sont définis par l'institut comme des partenaires capables de mener plusieurs projets pour le même laboratoire, par opposition aux « fournisseurs tactiques » avec la capacité de répondre à une seule demande spécifique. En 2014, la proportion s'élevait à 32 %. Par ailleurs, l'enquête montre que la volonté de nouer des partenariats stratégiques concerne tous les types de principes actifs, biotechnologies, molécules de haute activité comme d'autres produits.

Illustrant ce renforcement des liens, la contractualisation entre les laboratoires pharmaceutiques et leurs fournisseurs de principes actifs semble en voie de progression, y compris pour des productions de génériques, même si ce phénomène est difficilement quantifiable. La mise en place d'un contrat de production sur plusieurs années permet en effet pour les laboratoires de sécuriser leurs approvisionnements auprès de fournisseurs de confiance. Pour les producteurs pour tiers, elle permet de garantir des rentrées financières stables et prévisibles.

Une complexité émerge du positionnement sur le marché de la production pour tiers d'acteurs produisant initialement pour leur propre compte. Les grands laboratoires pharmaceutiques commencent à produire pour des tiers afin de mettre à profit leurs capacités de production non mobilisées. Ainsi, Sanofi envisage dès 2017 une scission de son activité chimique en deux entités : l'une dédiée à la production en propre et l'autre à la production pour tiers. Leurs clients bénéficient ainsi d'outils de production déjà éprouvés et de multiproduits.

Un contexte de production mondialisé

En termes de demande, la clientèle des entreprises est résolument internationale, confirmant les résultats de l'enquête présentée en phase 1 – 56 % de ses répondants réalisaient plus de 80 % de leurs ventes à tiers à l'export. Cette orientation s'explique en partie par la faiblesse relative de la demande sur le territoire français. D'une part, les grands laboratoires français conservent encore en propre des capacités de production de principes actifs. Par ailleurs, le dynamisme dans le lancement de nouveaux médicaments n'apparaît pas aussi fort que dans d'autres pays comme l'Allemagne, les États-Unis ou l'Angleterre, limitant les perspectives de développement de nouvelles molécules pour les producteurs pour tiers¹⁹⁰. Cette situation résulte d'une diversité de facteurs rappelés dans le cadre du dernier rapport du Conseil stratégique des Industries de Santé datant d'avril 2016 : délais d'inscription et de diffusion de l'innovation au-delà des directives européennes, recherche clinique subissant la concurrence des pays de l'Est, fiscalité de la recherche la plus élevée en Europe...

Parallèlement, les marchés cible pour les fabricants ressortant de l'enquête sont ceux où les lancements de produits sont dynamiques, comme les États-Unis, le Japon, le Royaume-Uni ou l'Allemagne. Dans ces pays, en effet, l'innovation génère une demande forte pour le développement et la production industrielle de nouvelles molécules, mais également pour des services annexes au développement pharmaceutique (dépôt d'autorisation de mises sur le marché, études de stabilité, etc.).

La production à façon de principes joue ainsi un rôle central dans le choix des cibles commerciales. En conséquence, les principaux concurrents des entreprises françaises sont aujourd'hui celles en capacité de les

¹⁸⁹ Étude conduite auprès d'un panel de 2204 répondants/producteurs pour tiers.

¹⁹⁰ À titre d'illustration, une étude réalisée par Roland Berger (*La production pharmaceutique en France*, 2013) notait qu'entre mi-2012 et mi-2014, sur 130 molécules autorisées par l'*European Medicines Agency* (EMA), 8 seulement avaient fait l'objet d'un enregistrement sur un site français contre 32 en Allemagne, 25 en Angleterre ou 10 en Italie et en Irlande.

concurrencer directement sur cette activité. Elles sont donc avant tout américaines et européennes. Avec des parts de marché mondiales estimées à 10 % en valeur et de solides savoir-faire, l'Italie apparaît notamment comme un leader européen dans le domaine.

Les pays émergents vont tirer en partie la demande dans les années à venir, en particulier la Chine. Le pays est amené à tirer en partie la demande mondiale sur des productions qu'il ne peut assurer localement (molécules princeps, molécule de haute activité, biotechnologies).

Or, les producteurs français pour tiers de principes actifs sont encore faiblement positionnés en Chine. Il représentait seulement 5 % des exportations des produits pharmaceutiques de base de la France, avec des volumes exportés vers la Chine ayant globalement diminué ces dernières années. Cette situation résulte d'une diversité de facteurs. Les différences culturelles (mode de travail, barrière de langue, etc.) constituent le premier d'entre eux. Toutefois, ce facteur ne paraît pas suffisant si l'on regarde la dynamique des exports vers la Chine de l'Allemagne, pourtant confrontée aux mêmes difficultés structurelles. L'excédent commercial de l'Allemagne sur les ventes de médicaments vers la Chine est passé de 839 M€ en 2013 à 1 466 M€ en 2015. Du retour des industriels interrogés dans le cadre de l'étude, l'absence de stratégie structurée entre les différents producteurs sur le territoire français pour s'implanter sur le marché chinois entraînerait une faible visibilité par rapport à leurs voisins outre-rhin. Ceux-ci ont développé très tôt une stratégie organisée vers l'export, avec le soutien des pouvoirs publics. Dès les années 1990, les industriels allemands se sont regroupés en Chine dans un même lieu pour réfléchir aux possibilités de mieux pénétrer le marché local¹⁹¹. La France s'est dotée seulement en 2014 d'un tel outil avec les Clubs Santé. Coordonnés par Business-France, ils permettent aux industriels d'échanger, de définir des stratégies communes et de faciliter l'accès aux marchés dans cinq pays : Chine, Russie, Brésil, Algérie et Italie. La production pour tiers de génériques souffre avant tout de la concurrence indienne et chinoise. Ce constat est en ligne avec les résultats de l'enquête exposée dans la première partie de l'étude, les deux pays asiatiques ressortant comme les principaux concurrents de l'industrie française. Toutefois, leurs avantages comparatifs pourraient s'étioler dans la mesure où le coût de la main-d'œuvre augmente très vite (+ 10 % par an en 2013 et 2014¹⁹²) et leur qualité est remise en cause. Ces pays restent toutefois *leaders* sur les principes actifs à faible valeur ajoutée et les intermédiaires chimiques de la production, comme analysé dans le *benchmark*.

Autant de stratégies concurrentielles que d'entreprises

L'étude des stratégies des producteurs de principes actifs pour tiers montre qu'il existe une diversité de modèles sans qu'une stratégie idéale ne se détache en termes de compétitivité. Cette dernière va plutôt résider en effet dans la capacité de l'entreprise à répondre adéquatement aux attentes de ses clients en termes de qualité, de délais de livraison, de fiabilité de l'approvisionnement, de technologies disponibles et finalement de coût.

Cette pluralité n'occulte pas des options stratégiques par rapport auxquelles les fabricants se positionnent : spécialisation ou diversification, intégration de nouveaux maillons de la chaîne de production, de nouveaux services ou enfin de nouveaux secteurs.

Des entreprises spécialisées ou généralistes

Deux stratégies se détachent à ce niveau : l'une de spécialisation et l'autre de diversification de l'offre. Les stratégies intermédiaires semblent plutôt faiblement représentées en France.

Les stratégies de spécialisation sont globalement suivies par des entreprises avec une production concentrée sur un seul site. La spécialisation peut concerner un produit spécifique et/ou une technologie innovante. Ces avantages sont triples.

Un positionnement de niche fait généralement bénéficier d'un avantage concurrentiel garantissant des perspectives de développement solides. La pression concurrentielle s'avère en effet moins intense, permettant notamment de limiter les pressions sur les prix exercés par les clients. Par exemple, au niveau mondial, l'essentiel de la production de principes actifs est encore réalisé principalement « en lots » en raison notamment du montant et de la longueur des investissements que représente le développement d'une production en continu. La demande pour un tel procédé est pourtant forte et croissante en raison de ses performances économiques et

¹⁹¹ *Le modèle allemand est-il applicable en France ?*, Le Figaro, par Yann le Galès, 15/03/2012.

¹⁹² *La main-d'œuvre chinoise plus chère que les robots*, La Tribune, par Virginie Mangin, 18/01/2015.

HSE. La Mesta Chimie Fine (effectif : 80 personnes) propose une telle technologie¹⁹³, avec des résultats économiques nets : une croissance de + 30 % en 2015 et une dizaine de recrutements programmés en 2016¹⁹⁴.

Par ailleurs, un positionnement de niche permet aussi aux producteurs pour tiers de principes actifs de faciliter la fidélisation auprès de leurs clients, jusqu'à devenir des partenaires indispensables. Le positionnement sur des marchés avec une offre limitée garantit en effet une situation quasi oligopolistique. La France accueille par exemple l'un des trois producteurs européens de sels minéraux : Isaltis, qui les produit sur son site de Givaudan-Lavirotte à Lyon (effectif : 70 personnes). Utilisés en très petites quantités et vendus à des prix bas, les sels minéraux sont néanmoins indispensables à la production de nombreux médicaments.

Comme l'illustrent les deux exemples ci-dessus, ces marchés de niche dressent enfin de fortes barrières à l'entrée pour les nouveaux entrants (clientèle déjà fidélisée, investissements conséquents, etc.), au bénéfice des acteurs déjà présents.

La spécialisation possède toutefois le désavantage d'une dépendance accrue au marché de spécialisation. Ainsi, le producteur Isaltis se développe en parallèle sur d'autres marchés comme la cosmétique et la nutrition de manière à pallier les limites de la demande sur le marché pharmaceutique. Elle limitera également les possibilités de captation de plusieurs projets auprès d'un même client, et nécessitera donc de diversifier davantage son portefeuille.

L'autre stratégie adoptée par les producteurs de principes actifs est celle de la diversification et de la flexibilité en proposant une offre généraliste. En France, cette stratégie est généralement adoptée par les entreprises leader et multisites. À titre d'exemple, le premier produit d'Axyntis (effectif : 420 personnes) représente moins de 3 % de son chiffre d'affaires total. Par ailleurs, le groupe a pour projet l'achat de 3M (Pithiviers) de manière à consolider son activité et étendre sa gamme de références¹⁹⁵.

Les généralistes peuvent ainsi proposer un « guichet unique » pour leurs clients sur un nombre conséquent de références. Ils peuvent capter de nouvelles productions auprès de leurs clients actuels, soucieux de réduire le nombre de leurs fournisseurs comme explicité dans l'analyse des dynamiques à l'œuvre au niveau mondial, tout en démarchant de nouveaux clients. En outre, ce positionnement leur permet de diluer les risques de leur portefeuille et réduire la dépendance à une production spécifique.

L'inconvénient d'une telle stratégie réside toutefois dans une intensité concurrentielle potentiellement forte sur des molécules à faible technicité ou faible valeur ajoutée. En particulier, une proportion du portefeuille de ces généralistes est constituée de molécules génériques, les plaçant en concurrence avec des producteurs asiatiques.

Pour se démarquer, les producteurs prennent alors généralement deux options stratégiques complémentaires : ils se tournent vers la production de molécules innovantes et développent des spécialisations au sein de leur offre. Novasep propose à ses clients un procédé de bioproduction pour la production de molécules biologiques. Autre exemple : Minafin dispose des technologies nécessaires pour la production de molécules à haute activité.

Des entreprises non bornées à la pharmacie

Évoluant dans un secteur chimique par nature transversal et touchant de nombreux secteurs d'application, très peu de producteurs de principes actifs ont une activité bornée à la pharmacie. Ils sont généralement positionnés dans d'autres secteurs en parallèle, principalement la cosmétique et la nutrition.

Résultant de stratégies opportunistes, cette diversification horizontale concerne des entreprises de toutes tailles, ainsi :

- Axyntis (80 M€ de chiffre d'affaires) réalise 50 % de son activité de chimie fine dans d'autres secteurs que la pharmacie (arômes et parfums, cosmétique, santé animale, etc.) ;
- PCAS (180 M€ de chiffre d'affaires) réalise plus de 30 % de son chiffre d'affaires au niveau mondial dans de la chimie fine de spécialité (polymères, additifs de performance, matériaux isolants, etc.) ;
- La croissance du site d'Isaltis de Givaudan-Lavirotte (25 M€ de chiffre d'affaires) est tirée par certaines niches de la cosmétique et de la nutrition (nutrition sportive, compléments alimentaires, etc.).
- Plus encore, la santé représente seulement 40 % de l'un des *leaders* du secteur, Novacap, qui produit un cachet d'aspirine sur trois dans le monde.

Cette implantation sur plusieurs marchés d'application secteurs apparaît globalement comme une stratégie payante. Elle permet de diversifier les risques et de profiter de relais de croissance prometteurs. À titre

¹⁹³ *Montée en échelle : Un cœur de métier pour la chimie fine*, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/07/2013.

¹⁹⁴ *La Mesta. L'usine mise sur la chimie verte*, Le Journal des Entreprises, 01/07/2016.

¹⁹⁵ *David Simonnet, PDG d'Axyntis, parle du projet d'achat de 3M, à Pithiviers*, par Orgapharm, LaRep.fr, 07/07/2016.

d'exemple, le marché des compléments alimentaires connaissait une croissance de 6,4 % en 2014, s'établissant à 1,5 Md€¹⁹⁶.

Vers un retour en grâce du modèle de production intégrant l'ensemble des étapes de la production d'un principe actif ?

Les producteurs pour tiers de principes actifs ne se diversifient pas vers les étapes aval de la chaîne de valeur (production pour tiers de médicaments), sauf de rares exceptions dues à un positionnement historique. Valdepharm, entreprise du groupe Fareva, propose ainsi des prestations de production de principes actifs et de la production pour tiers de médicaments mais constitue un modèle inédit.

Cette segmentation stricte ne va pourtant pas de soi, les frontières étant nettement plus floues entre les deux activités dans d'autres pays comme la Chine ou l'Inde. Elle peut être expliquée par une diversité de facteurs, déjà évoqués pour partie dans les enjeux de la production pour tiers décrits dans la partie précédente. Parmi ces facteurs :

- Une différence entre les savoir-faire et les *process*. La production de principes actifs recouvre des opérations de chimie fine quand la production pour tiers de médicaments recouvre des opérations pharmaceutiques. Cette distinction est conservée au sein même de Valdepharm : seules les fonctions support y sont mutualisées ;
- Un schéma d'imports/exports peu propice à l'intégration entre les deux activités. En effet, les producteurs de principes actifs exportent l'essentiel de leur production quand les producteurs pour tiers de médicaments importent l'essentiel des principes actifs qu'ils utilisent ;
- Une indépendance économique entre les deux activités. Les producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments ont pu développer indépendamment des modèles économiques pérennes. En Chine, par exemple, l'intégration entre les deux activités résulte en partie d'un développement des producteurs de principes actifs vers la formulation, leur cœur de métier initial ne permettant pas d'assurer une rentabilité économique suffisante en raison de la nature de la production, à faible valeur ajoutée.

Vers l'amont, la situation a très fortement évolué en 30 ans. Rappelons que la production d'un principe actif chimique suit une série d'étapes avec une complexité croissante. En résumé, des intermédiaires de synthèse sont produits à partir de matières amont. Ces intermédiaires permettent ensuite de fabriquer un principe actif brut. Intervient alors une dernière étape de purification du principe actif. Le niveau de technicité et complexité augmente en progressant sur cette chaîne de production, et parallèlement la valeur ajoutée des étapes.

Ce dernier constat permet de mieux comprendre les différentes étapes de la délocalisation vers l'Asie depuis une trentaine d'années, dont les causes structurelles sont explicitées plus haut dans cette partie. En effet, dans la décennie 1980, les producteurs de principes actifs français et européens internalisent encore l'essentiel de la synthèse chimique, de la fabrication des matières servant à la production des intermédiaires de synthèse jusqu'à la purification. Dans les années 1990, ces producteurs externalisent rapidement vers l'Asie la production des matières amont, à faible valeur ajoutée. Puis, dans les années 2000, les intermédiaires de synthèse sont à leur tour externalisés. Dernière étape de cette délocalisation, la production pour tiers se focalise sur la purification des principes actifs, sous-traitant les autres étapes de la production¹⁹⁷.

- Si les étapes décrites ci-dessous caractérisent le mouvement général de la production de principes actifs française, il ne saurait occulter la diversité des stratégies d'approvisionnement des entreprises. Les producteurs de principes actifs pour tiers pourront ainsi continuer d'intégrer les étapes amont de la purification quand des intermédiaires de haute technicité sont concernés. Ce peut être également un choix des producteurs pour tiers de conserver une maîtrise de l'ensemble de la chaîne de production du principe actif. Les exemples suivants permettent d'illustrer la diversité des stratégies encore à l'œuvre : PCAS propose une offre intégrant jusqu'à la production des intermédiaires de synthèse soumis aux *Good Manufacturing Practices* de la profession ;
- Minakem se concentre sur le bout de la chaîne (principe actif), même si l'entreprise peut produire certains intermédiaires stratégiques ;

¹⁹⁶ Données du Syndicat national des compléments alimentaires (Synadiet).

¹⁹⁷ *L'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques en Europe : une filière à reconstruire ? Besoins, limites et recommandations*, intervention de David Simonnet, Président du directoire et Directeur général du groupe Axyntis, devant l'Académie nationale de pharmacie, 20/03/2013.

- Siegfried, groupe suisse possédant un site de production en France (Saint-Vulbas), propose une offre *one stop shop* fortement intégrée. La production comprend les principes actifs mais également les intermédiaires de synthèse.

Quels sont les avantages et inconvénients de ces stratégies ? Une focalisation sur la purification du principe actif permet de se concentrer sur l'étape à plus forte valeur ajoutée de la production. À l'inverse, elle ne permet pas d'assurer un contrôle total sur les principes actifs bruts, intermédiaires de synthèse et ou matières amont fournies par les sous-traitants. Le modèle intégré a aussi ses inconvénients. En effet, il occasionne une prise de risques plus importante pour les producteurs. En cas de perte d'un marché, le producteur doit arrêter la production du principe actif mais également de ses intermédiaires.

Toutefois, le modèle « intégré » s'avère davantage en phase avec les évolutions actuelles de la demande internationale. En effet, il permet de garantir aux clients la qualité des principes actifs produits en offrant davantage de contrôle et de visibilité sur l'ensemble de la chaîne de production. Du retour des industriels, ces clients seraient de plus en plus exigeants sur les étapes amont et la qualité des intermédiaires. Cette exigence résulte à la fois du durcissement de la réglementation¹⁹⁸ et de l'amélioration des technologies de contrôle, permettant de caractériser avec davantage de précision les impuretés des principes actifs. En conséquence, les clients attendent une qualité des intermédiaires au moins équivalente à celle des principes actifs. Les producteurs de principes actifs pour tiers pourraient donc être amenés à intégrer davantage les étapes amont de la purification.

Le service devient un prérequis pour capter de nouveaux marchés

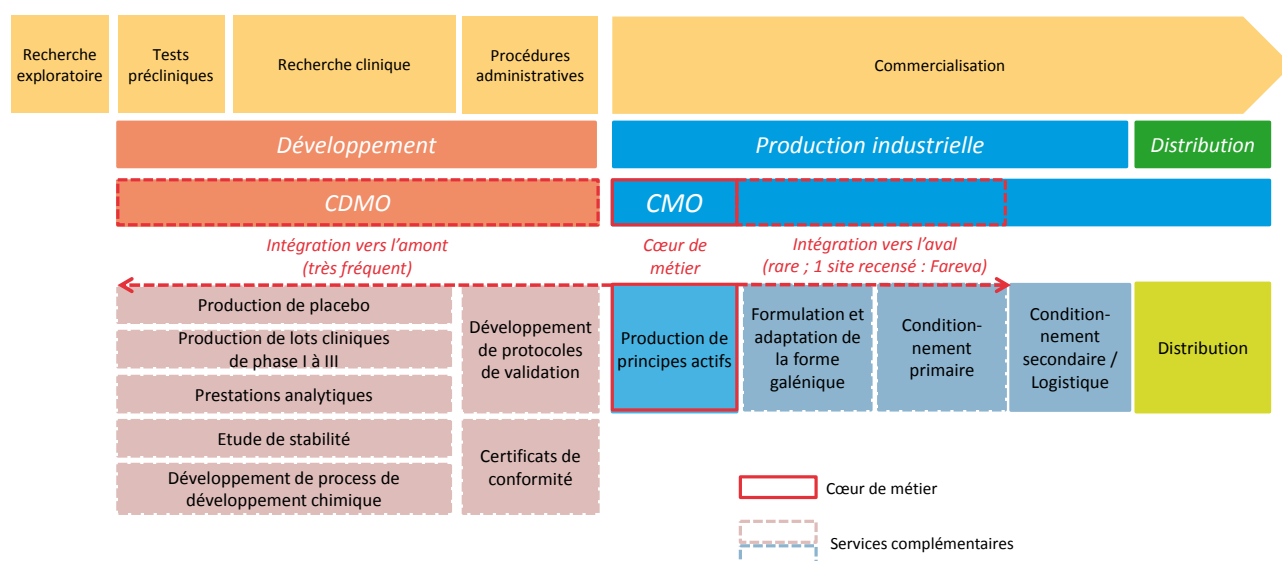
Rares sont les fabricants à proposer essentiellement une prestation de synthèse chimique de principes actifs à l'échelle industrielle. Leur offre intègre des prestations de service complémentaires à deux niveaux :

- L'optimisation de *process* de production industrielle ;
- Le développement préclinique et clinique. Cette étape amont de la production industrielle donne lieu à une diversité de prestations :
 - o développement de *process* de développement chimique ;
 - o développement et validation de méthodes analytiques ;
 - o production de lots cliniques ;
 - o production de lots pour enregistrement auprès des autorités sanitaires ;
 - o appui pour les documentations nécessaires à l'enregistrement (protocoles de validation, certificats de conformité, etc.) ;
 - o études diverses en lien avec le développement clinique (stabilité, polymorphisme, etc.).

Elles sont synthétisées dans le graphique suivant :

¹⁹⁸ Dans le cadre de REACH, les intermédiaires de synthèse ont notamment fait l'objet fin 2010 d'un guide ayant indirectement durci l'enregistrement au niveau européen d'intermédiaires produits dans des « conditions strictement contrôlées » (SCC). Les intermédiaires produits en dehors de ces conditions doivent être enregistrés comme n'importe quelle substance chimique (notamment les principes actifs), mais les intermédiaires produits en SCC peuvent faire l'objet d'une procédure allégée. Le guide précité a clarifié la définition de ces conditions strictement contrôlées en précisant que les intermédiaires concernés doivent faire l'objet d'un confinement rigoureux tout au long du cycle de vie, ayant entraîné la requalification de nombreux intermédiaires.

Figure 67 – Intégration verticale dans la production de principes actifs pour tiers
(source : Alcimed)



Ces offres de services représentent encore une part marginale du chiffre d'affaires des fabricants, dépassant rarement 10 %. Toutefois, elles s'imposent de plus en plus comme un prérequis pour capter de nouveaux marchés. En effet, elles répondent à deux dynamiques du marché mondial décrites précédemment. D'une part, les laboratoires pharmaceutiques se désengagent de leurs compétences techniques et sont donc en attente de prestations de développement clinique quand ils sollicitent des tiers. D'autre part, ces laboratoires peuvent centraliser à la fois le développement clinique et la production industrielle auprès d'un même tiers lors du lancement d'un nouveau médicament, ce qui répond à leur souhait de limiter leur nombre de fournisseurs. Avec un avantage important pour le producteur : il lui permet dès les phases cliniques la production d'une nouvelle molécule. Si l'AMM est délivrée à l'issue du processus de développement, le producteur sera fortement pressenti pour assurer ensuite la production industrielle puisqu'il possédera déjà la connaissance du principe actif.

Si les services constituent un caractère peu différenciant par rapport aux concurrents européens et américains, qui les proposent également la plupart du temps, ils permettent de se démarquer des pays asiatiques. L'émergence d'une production pharmaceutique structurée y étant plus récente que dans les pays occidentaux, ces pays disposent encore de compétences analytiques faibles. Or, ces compétences sont nécessaires pour la réalisation d'études de développement clinique, la production de données pour l'enregistrement auprès des autorités sanitaires ou le développement et la validation de méthodes analytiques.

En termes d'organisation industrielle, deux possibilités sont offertes aux producteurs de principes actifs pour intégrer des services à leur offre. Le plus fréquemment, des services dédiés sont mis en place au sein des entreprises, localisés ou non sur les sites de production industrielle. À titre d'exemple, l'entreprise Minakem possède un département R & D d'une cinquantaine de personnes. Il peut arriver également que les entreprises nouent des partenariats avec des sociétés spécialisées dans le développement clinique, à l'image du producteur de principes actifs Axxytis avec la société Provence technologies.

Forces, faiblesses, opportunités, menaces

Le tableau ci-dessous résume les principes forces, faiblesses, opportunités et menaces qui peuvent être identifiés sur la base du diagnostic établi ci-dessus, mais également du PESTEL effectué dans la partie relative à la situation de la France dans le jeu mondial.

Les forces et les faiblesses ici identifiées s'ajoutent à celle identifiées pour l'ensemble de la production pharmaceutique française.

Tableau 8 – Forces et faiblesses de la production pour tiers de principes actifs sur le territoire français (source : Alcimed)

FORCES	FAIBLESSES
+ Savoir-faire chimique historique et reconnu en France. La France dispose d'entreprises présentes sur le marché depuis de nombreuses années et ayant acquis une expérience et des références solides dans la synthèse chimique organique. + Montée en gamme sur la qualité des produits ces dernières années suite à des investissements conséquents. Cette qualité est visible dans le report des cas de défaillances de produits, qui s'avèrent plus faibles en France que dans les pays asiatiques. + Groupes solides de dimension internationale : Sanofi Chimie, PCAS, Isochem, Novasep, etc. + Offres de services sur les phases de développement et réglementaire permettant de se démarquer de la concurrence asiatique.	- Faible visibilité des capacités de production sur le segment des biotechnologies. Par ailleurs, les capacités en production pour tiers restent encore limitées dans ce domaine, étant principalement concentrées sur la production en propre et la synthèse chimique organique. - Présence limitée des producteurs pour tiers en Chine, contrairement à un pays comme l'Allemagne. - Soutien différencié auprès des industriels pour leur mise en conformité aux normes HSE sur le territoire, déséquilibrant le jeu concurrentiel. - Difficultés de recrutement de compétences techniques. Le secteur voit les étudiants délaisser la chimie fine pour s'orienter de plus en plus vers d'autres branches moins manuelles. En résultent des difficultés de recrutement pour les entreprises, particulièrement fortes dans les régions de moyenne ou faible implantation de la chimie pharmaceutique (en PACA par exemple). Ces difficultés interviennent aussi bien pour des profils de chimistes que de techniciens.
OPPORTUNITÉS	MENACES
+ Mouvement de relocalisation de productions de l'Asie vers l'Europe et les États-Unis, qui pourrait générer des nouvelles demandes pour les producteurs français. + Trois segments en plein développement, sur lesquels la France dispose de capacités restreintes mais réelles : molécules à haute activité, biotechnologies, chimie en continu. + Diversification vers d'autres secteurs. Les positionnements des acteurs révèlent des stratégies intéressantes à ce niveau vers la cosmétique ou encore l'agroalimentaire.	- Concurrence présente des pays asiatiques sur les molécules génériques. L'Inde et la Chine continue de représenter les premiers producteurs au niveau mondial sur ces produits. - Inflation des normes HSE. Elle pourrait avoir pour effet de concentrer davantage les investissements des industriels vers la mise en conformité réglementaire aux dépens des investissements industriels. - Protectionnisme sur certains marchés comme la Russie ou la Chine.

Synthèse de l'analyse de l'offre française en production de principes actifs pour tiers

- Composé environ à 50 % de vente à tiers de molécules tombées dans le domaine public et à 50 % de molécules princeps produites en sous-traitance, le portefeuille des producteurs de principes actifs pour tiers est orienté majoritairement vers la synthèse chimique ;
- Les producteurs bénéficient d'un mouvement de relocalisation de l'Asie vers l'Europe et les États-Unis depuis le début des années 2010 ;
- Ils peuvent se différencier de la concurrence asiatique par une qualité en ligne avec des exigences accrues des agences sanitaires, résultant d'investissements importants de mise en conformité HQSE sur les sites de production et favorisant des partenariats stratégiques avec les laboratoires pharmaceutiques clients ;
- Sur un marché mondialisé, les producteurs sont concurrencés sur le critère de la qualité par des pays européens (Italie et Allemagne notamment) et les États-Unis, soumis globalement aux mêmes exigences réglementaires ;
- Les *leaders* du secteur cherchent à se différencier par des stratégies généralistes et les entreprises plus petites à acquérir une expertise sur des spécialisations technologiques ou produit (sels minéraux, chimie en continu par exemple) ;
- L'intégration de services complémentaires à l'offre de production industrielle (prestations analytiques, appui sur la phase réglementaire d'enregistrement de nouveaux produits, production de lots cliniques pilotes, etc.) représente un axe de moins en moins différenciant vis-à-vis des concurrents européens ou américains, mais reste différenciant vis-à-vis des concurrents asiatiques ;
- L'intégration vers d'autres secteurs (compléments alimentaires, cosmétiques) représente des volumes d'activité souvent faibles mais peut générer des compléments d'activité intéressants dans une optique de diversification ;
- Au global, la production de principes actifs pour tiers en France peut s'appuyer sur un savoir-faire chimique historique, une montée en gamme sur la qualité ces dernières années et une bonne présence à l'international ;
- Elle souffre toutefois d'une faible visibilité des capacités sur les biotechnologies, une implantation encore limitée sur le marché chinois par rapport à d'autres pays comme l'Allemagne, un cadre d'application des normes HQSE parfois peu favorable selon les régions et enfin des difficultés de recrutement, dues notamment à une baisse de l'attractivité des métiers de la chimie et la présence de sites parfois loin des bassins historiques d'activité.

Analyse de l'offre française de production pour tiers de médicaments

Comme le montrent les performances économiques mitigées révélées dans le cadre de l'enquête, la production pour tiers de médicaments français est à un tournant. Le portefeuille de ses entreprises reste majoritairement orienté vers des formes sèches et des médicaments matures, moyennement attractifs par rapport aux nouveaux médicaments ou à d'autres formes galéniques comme les stériles. Par ailleurs, si les grands groupes peuvent développer leurs capacités et produits par des stratégies d'acquisition et ainsi réaliser des économies d'échelle, les petites entreprises sont dans une situation économique plus difficile. En conséquence, de l'avis de nombreux observateurs, le secteur pourrait se concentrer dans les années à venir.

Pour se démarquer dans un univers concurrentiel exigeant, les stratégies concurrentielles sont très variées, de la production en volume à la multispécialisation ou la diversification sur d'autres secteurs. Les grandes entreprises s'inscrivent dans des stratégies d'internalisation *via* en partie de la croissance externe, avec des investissements aujourd'hui tournés vers d'autres pays que la France. Les petites entreprises visent plutôt la spécialisation sur un produit ou dans une technologie. Mais plusieurs d'entre elles s'avèrent dans une situation compliquée car peinant à se positionner adéquatement dans le jeu concurrentiel.

Enfin, les services complémentaires à la formulation, dans le cadre de modèle « CDMO » (*contract development and manufacturing organization*)¹⁹⁹, s'imposent plus que jamais comme un prérequis pour capter de nouvelles clientèles.

Des portefeuilles dominés par les molécules matures

Les producteurs pour tiers de médicaments sont en ligne avec la tendance générale de la production constatée en France. La maturité moyenne des médicaments d'un site de production sur le territoire français (sous-traitance et production en propre confondues) était de 18 ans environ en 2012²⁰⁰. Or, un brevet protège un médicament pendant une durée d'environ 20 ans. Autrement dit, les portefeuilles des fabricants sont majoritairement composés de médicaments sur le point de tomber dans le domaine public.

Rappelons que deux raisons peuvent inciter un laboratoire pharmaceutique à confier la formulation d'un médicament à un tiers : le recours nécessaire à un procédé de fabrication non détenu en propre et proposé par un producteur pour tiers de médicaments ; mais également la rentabilité économique trop faible d'un médicament produit en propre, et dont la production pourra être optimisée par le producteur pour tiers de médicament. Dans le second cas, ces médicaments correspondent généralement à des principes dont le brevet est sur le point de tomber dans le domaine public. Sur la base des entretiens réalisés dans le cadre de l'étude, environ 80 % de la production des producteurs pour tiers de médicaments français pourrait être composée par ce type de médicaments.

Cette structuration pose des enjeux forts. Généralement, les ventes d'un médicament mature progresseront peu voire diminueront avec le temps, avec un impact fort sur les volumes de production. Cette baisse des volumes est encore plus forte, voire drastique, lorsque le médicament tombe dans le domaine public et donne lieu à la production d'un générique de substitution. Dans cette situation, trois cas de figure ressortent principalement :

- Le laboratoire poursuit la production du principe, mais à des coûts bien inférieurs. En France, le PFHT d'un principe est automatiquement déprécié de 20 % à la sortie du générique, nécessitant des ajustements pour les industriels pouvant impacter la production ;
- Le laboratoire pharmaceutique décide de stopper la production du médicament. Le producteur pour tiers de médicaments qui l'assurait doit alors trouver de nouveaux débouchés pour compenser cette perte d'exploitation ;
- Le producteur pour tiers de médicaments récupère la production du générique auprès du laboratoire pharmaceutique en charge de son lancement.

Résultant en partie de ce 3^e cas de figure, l'enquête réalisée dans la partie de l'étude montre qu'environ 70 % des sites des purs producteurs pour tiers de médicaments ont une production de génériques. Toutefois, ces

¹⁹⁹ Cette expression désigne les producteurs pour tiers (CMO) proposant au sein de leur offre des prestations en développement au-delà de la production industrielle, leur cœur de métier.

²⁰⁰ *La production pharmaceutique en France*, par Roland Berger, 2012.

génériques ne représenteraient que 5 à 10 % du portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments français²⁰¹.

Pour résumer, un portefeuille moyen serait donc composé d'environ 80 % de princeps matures, c'est-à-dire proche de la perte de leur brevet ; de 5 à 10 % de génériques ; enfin de 10 à 15 % de princeps plus récents ou de médicaments OTC (*Over The Counter*)²⁰².

La proportion de génériques apparaît relativement faible si l'on considère le fait que ce type de médicament pourrait représenter 18 % des ventes de médicaments en France en 2020 et jusqu'à respectivement 28 % et 27 % pour l'Allemagne et l'Angleterre²⁰³, deux des principaux pays de destination des producteurs pour tiers de médicaments français²⁰⁴. Elle résulterait d'une diversité de facteurs complémentaires, en particulier un contexte français peu favorable :

- Des défaillances de l'exception Bolar, déjà présentées dans le cadre des enjeux identifiés dans la partie relative à l'analyse du marché mondial ;
- Des baisses de prix exercées sur les génériques distribués en France par le CEPS. Ce dernier a annoncé en mars 2016 des baisses pour plus d'une centaine d'entre eux. Leur impact sur la production de génériques ne peut être démontré de manière chiffrée. Toutefois, il est ressenti par les industriels du générique qui ont cosigné une lettre ouverte au ministère de la Santé en juin 2016 pour « tirer la sonnette d'alarme »²⁰⁵. Pour la production pour tiers de médicaments, ces baisses rendraient trop peu rentables la production de certains génériques sur le territoire national. Les laboratoires pharmaceutiques privilégieraient d'autres pays de production plus attractifs comme les pays de l'Est ;
- D'un différentiel du coût de la main-d'œuvre de cinq à sept euros, souligné par un rapport sénatorial en 2016²⁰⁶. Toutefois, ce même rapport précisait également que ce différentiel pèserait peu sur l'attractivité de la France au niveau des génériques.

Or la captation des génériques possède un avantage indéniable pour un producteur pour tiers de médicament, dans la mesure où elle génère des débouchés complémentaires aux princeps dans l'optique de saturer les lignes de production. Elle nécessite en revanche de les produire à bas coût par rapport à des princeps, au PFHT plus élevé, donc d'optimiser leur production. Du retour direct des producteurs pour tiers de médicaments²⁰⁷, cette exigence n'empêcherait pas de dégager des marges sur ce type de production, mais au-delà d'un certain seuil la production de génériques pourrait mettre en péril l'équilibre général du portefeuille. Sur la base des entretiens réalisés dans le cadre de l'étude, ce seuil serait fixé autour de 20 %.

Deux enjeux ressortent donc fortement de l'analyse de ce portefeuille : capter des productions de nouveaux princeps pour rajeunir le portefeuille et limiter les effets négatifs d'un portefeuille mature ; ensuite, augmenter la proportion de génériques. Précisons que le cycle de vie d'un générique suit par ailleurs la même logique qu'un princeps. Sa production aura tendance à se stabiliser ou à diminuer dans le temps, de même que son prix sous l'effet des baisses du PFHT demandées par les systèmes de soin. Plus que des génériques, l'enjeu est donc pour les producteurs pour tiers de médicaments de capter des nouveaux génériques mis sur le marché.

Un outil de production orienté vers les formes sèches

Au niveau des formes galéniques, la situation a peu évolué par rapport au constat établi par le cabinet Roland Berger en 2012²⁰⁸, comme le montre l'analyse de la production des sites proposée dans la première partie de l'étude (cf. figure ...). **La production des producteurs pour tiers de médicaments reste principalement tournée vers des formes sèches dans un environnement non stérile.** Pour rappel, 34 sites de production pour tiers de médicaments ont été recensés comme producteurs de comprimés et 26 sites comme producteurs de gélules. La demande pour ces formes galéniques est inférieure à l'offre, générant une situation de

²⁰¹ Cette estimation était réalisée en 2012 par le cabinet Roland Berger. Au vu de la tendance stable révélée par l'enquête menée dans le cadre de l'étude (42 % de répondants avaient une production de génériques en hausse, 29 % stable et 29 % en baisse), la proportion observée en 2012 devrait être relativement similaire en 2016.

²⁰² Les médicaments OTC (*Over the counter*), ou médicaments en vente libre, peuvent être vendus sans prescription ou ordonnance. N'étant pas remboursés, ils ont donc un prix libre et non administré.

²⁰³ Données PricewaterhouseCoopers citées dans l'analyse du marché mondial.

²⁰⁴ Ces pays de destination ressortent de l'enquête réalisée dans le cadre de l'étude.

²⁰⁵ *Ne nous privons pas d'1,5 milliard d'euros d'économies supplémentaires*, Lettre ouverte du GEMME à Madame la ministre de la Santé, juin 2016.

²⁰⁶ *Le médicament : à quel prix ?*, rapport d'information au Sénat n°739 (2015-2016) rédigé par MM. Gilbert Barbier et Yves Daudigny et fait au nom de la commission des affaires sociales.

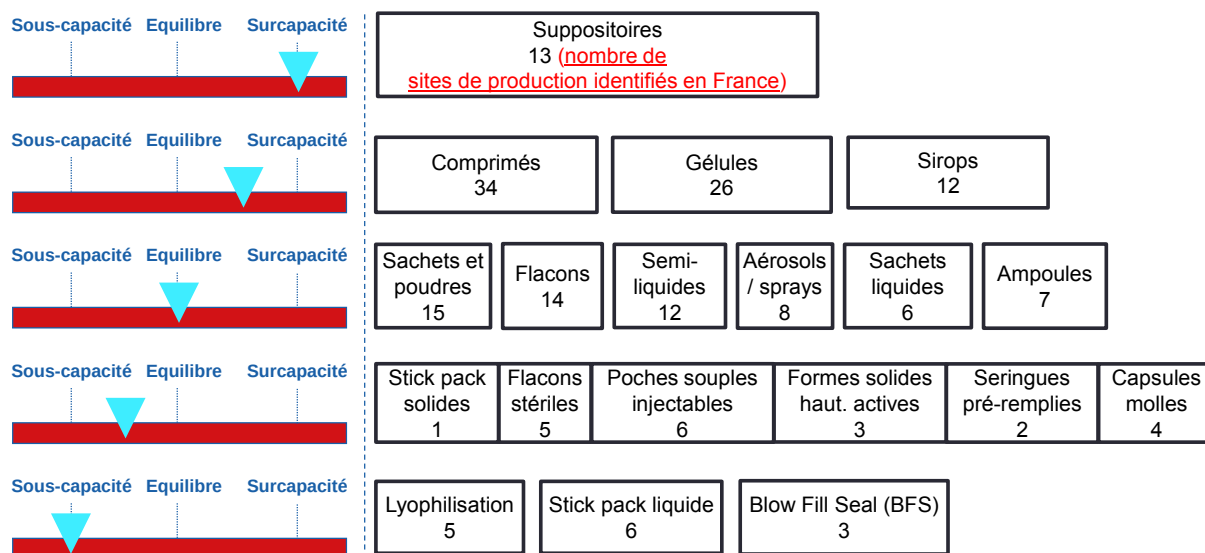
²⁰⁷ *Comment pérenniser le site France ?*, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/05/2012.

²⁰⁸ Ibid.

surcapacité. Elle peut entraîner des sites non chargés à leur capacité nominale, avec un impact sur leur compétitivité dans la mesure où les coûts fixes doivent être amortis sur une production plus faible.

Cette situation résulte en grande partie d'une forme d'inertie de la production pharmaceutique. La diversification vers d'autres formes galéniques nécessite en effet des investissements et des aménagements d'ampleur sur les sites. Leurs sites étant généralement destinés à la production de formes sèches, les purs producteurs pour tiers de médicaments vont capitaliser sur cet outil de production existant pour tenter d'en tirer le meilleur profit.

Figure 68 - Capacité de la production pour tiers de médicaments et formes galéniques
(Source : Alcimed et Roland Berger/formes galéniques compilées par Alcimed pour 65 sites de production)



Un relatif équilibre entre l'offre et la demande peut être constaté sur les formes liquides simples (sirops, flacons, aérosols, ampoules) et semi-liquides. Pour les productions plus attractives, elles sont toutefois concentrées sur un nombre restreint d'entreprises. Sur les formes et techniques stériles (flacons stériles, poches souples injectables, seringues préremplies, lyophilisation, BFS) sont ainsi présentes des entreprises comme Amatsigroup, Fareva, ou Recipharm. Certains sites comme Famar Saint-Rémy n'ont toutefois pas encore atteint une taille critique nécessaire à la mise en œuvre d'une production optimisée dans le stérile²⁰⁹. La technique stérile *Blow-Fill-Seal* (BFS), par ailleurs, constitue une demande forte avec une offre française limitée à deux-trois entreprises. La France accueille ainsi à Amiens (entreprise Unither) le plus gros site de BFS au niveau mondial, avec près de 400 personnes.

Pour répondre à la demande des laboratoires pharmaceutiques sur les formes en forte demande, des réflexions stratégiques et/ou des investissements sont à l'œuvre au sein des grandes entreprises de la production pour tiers de médicaments sur le territoire. L'objectif est de diversifier leur outil de production de manière à trouver des nouveaux débouchés sur des marchés encore souvent de niche.

Cette situation de sous-capacité des sites de production pour tiers de médicaments ne signifie pas pour autant que le tissu français de production dans son ensemble est en sous-capacité sur ces formes galéniques. Des sites de production « en propre » peuvent également disposer de capacités. En 2012, l'enquête de Roland Berger montrait par exemple que pour un site de producteur pour tiers de médicaments produisant des injectables, cinq sites de laboratoires pharmaceutiques produisaient cette forme en parallèle²¹⁰. Ce constat est important pour orienter le soutien aux producteurs pour tiers. Augmenter soudainement leurs capacités sur ces productions aujourd'hui en sous-capacité, à travers un vaste plan de soutien industriel par exemple, pourrait avoir pour effet une déstabilisation du marché. Si les sites produisant « en propre » ouvraient leurs capacités de production à des tiers pour profiter également de ces débouchés, l'offre pourrait alors dépasser la demande. La situation de sous-capacité deviendrait une situation de surcapacité, générant des pressions à la baisse sur les prix. Ces pressions pourraient mettre en péril les entreprises ne pouvant rester compétitives.

²⁰⁹ Le lancement d'une production de formes stériles nécessite en effet d'associer une diversité d'expertises qui augmente significativement les coûts fixes. Ces coûts doivent alors être couverts par un volume suffisant de production.

²¹⁰ *La production pharmaceutique en France*, par Roland Berger, 2012.

Des modèles d'affaires différents selon la taille et le type de production

Avec l'optique de limiter leur nombre de sous-traitants, les grands laboratoires pharmaceutiques privilégient généralement de **grands producteurs pour tiers de médicaments en capacité de produire une diversité de références avec des volumes importants**. Depuis plusieurs années, ces producteurs pour tiers de médicaments ont par ailleurs mis en place des politiques de rationalisation (partage de bonnes pratiques entre les sites, *lean management*, etc.) qui leur permettent de proposer des prix souvent compétitifs.

Les entreprises de la production pour tiers de médicaments de plus petite taille se tournent généralement vers des laboratoires de taille moyenne ou petite, le plus souvent français, qu'ils vont accompagner parfois dès la phase amont de développement de leur produit. Contrairement à l'étape de production industrielle qui peut suivre des processus relativement standardisés selon les formes galéniques, le développement d'un médicament couvre des prestations « sur-mesure » car devant être adaptées spécifiquement à chaque produit, par exemple :

- étude de faisabilité technico-réglementaire ;
- développement et suivi des essais pilotes ;
- appui pour l'enregistrement des produits auprès des agences sanitaires ;
- développement de *packaging*.

L'objectif de ces petits producteurs pour tiers de médicaments est la constitution d'un panel de clients fidèles. Ils disposent en effet de capacités commerciales limitées pour diversifier leur clientèle, en particulier vers les grands laboratoires internationaux. Pour proposer des prestations « sur-mesure », leur taille peut être un atout. Par rapport aux grands producteurs pour tiers de médicaments, elle signifie souvent une plus proximité entre les clients et les laboratoires pharmaceutiques et une plus grande réactivité. C'est le modèle d'une entreprise comme Laphal, par exemple.

Il convient de préciser que cette correspondance par taille d'entreprise est schématique. Les laboratoires pharmaceutiques, quelle que soit leur taille, sont souvent amenés à solliciter à la fois des *leaders* de la production pour tiers de médicaments mais également des producteurs pour tiers de médicaments plus petits en fonction de leurs besoins.

Quelle que soit la clientèle, les **contrats de la production pour tiers de médicaments sont conclus pour une durée généralement comprise entre trois et cinq ans**, comme l'illustre l'enquête réalisée dans le cadre de l'étude. La politique de contractualisation entre un laboratoire pharmaceutique et ses sous-traitants peut varier en fonction de la technicité de la production. Lorsqu'elle concerne des formes galéniques à haute technicité, si le fournisseur a prouvé sa compétence à l'issue du premier contrat, ce dernier sera la plupart du temps reconduit. En cause principalement : les coûts de transfert de production, beaucoup plus élevés sur ces formes que sur des formes sèches simples. Ces coûts sont par exemple multipliés par cinq dans le cas des stériles.

Des pressions sur les prix qui seraient fortes...

L'impact potentiel sur la production pour tiers des réductions de coûts dans les laboratoires pharmaceutiques a été décrit dans la partie relative aux principes actifs. Rappelons brièvement le constat posé. Les laboratoires pharmaceutiques sont confrontés depuis plusieurs années à un contexte leur demandant des politiques de rationalisation de leurs coûts. La production serait alors souvent le premier poste touché par ces rationalisations, et par répercussion les producteurs pour tiers. Si ce phénomène est difficilement chiffrable, il ne demeure pas moins sensible par la plupart des industriels interrogés dans le cadre de l'étude.

Plus encore, en raison du caractère stratégique des principes actifs, tant en termes de santé publique que de respect des exigences des agences sanitaires, les pressions seraient avant tout répercutées sur l'étape de la formulation.

De manière générale, ces pressions à la baisse s'exercent aussi bien pour des produits destinés au marché national qu'à l'export. Les politiques de rationalisation des coûts concernent des laboratoires en France mais également dans les autres pays occidentaux, qui représentent les premiers débouchés des producteurs pour tiers. Les motifs sous-jacents à ces politiques : montée en puissance des génériques, durcissements de la législation, baisses des prix orchestrées par les systèmes de soin sont en effet communs.

Si le pays de destination fait donc peu varier les pressions, quatre variables auraient davantage d'impact :

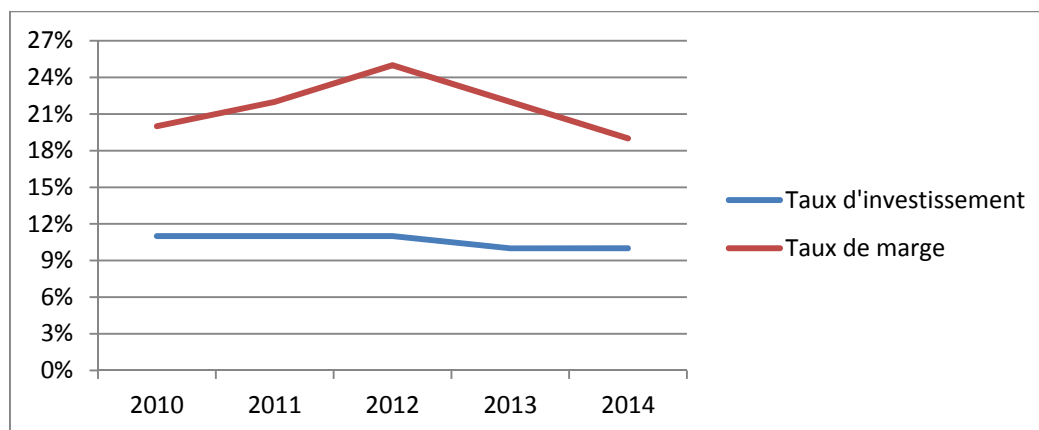
- La nature de la production. En effet, sur les formes sèches simples en surcapacité (suppositoires, gélules, comprimés), la mise en concurrence de plusieurs producteurs pour tiers de médicaments par les

laboratoires pharmaceutiques est plus aisée par rapport à d'autres formes à l'équilibre ou en sous-capacité. Pour les fournisseurs de formes sèches, les ajustements de prix s'avèreraient alors nécessaires pour conserver un contrat de production ou en gagner un nouveau. Les formes de plus haute technicité garantissent une intensité concurrentielle moindre et davantage de pouvoir de marché ;

- Le pouvoir de négociation des entreprises clientes. Or, ce pouvoir va être plus grand que le laboratoire pharmaceutique est important. Un grand laboratoire pharmaceutique avec une présence internationale aura en effet davantage la capacité à démarcher des producteurs pour tiers de médicaments sur plusieurs pays et il pourra s'appuyer sur des équipes d'acheteurs conséquentes par rapport à des laboratoires de taille plus restreinte, présents seulement par exemple dans un périmètre régional ;
- La troisième variable est la taille de l'entreprise de la production pour tiers de médicaments. Comme au sein des laboratoires pharmaceutiques, les entreprises *leaders* possèdent davantage la capacité de s'organiser pour gagner en pouvoir de négociation à travers la mise en place d'équipes commerciales. Mais surtout, les entreprises *leaders* auront davantage de marges de rationalisation de leur production (amortissement des coûts fixes sur plusieurs sites de production, équilibre entre des références à plus ou moins forte rentabilité) ;
- Enfin, une dernière variable est la taille des sites. Comme le montre l'enquête, les sites de grande ou moyenne capacité (effectif > 100 ETP) sont dans une situation économique globalement plus favorable que les petits sites au niveau du chiffre d'affaires. Pour les premiers, en effet, les pressions sur les prix sur des productions moyennement attractives peuvent être compensées par une diversification de leurs lignes de production vers des produits moins touchés par ces pressions. Les petits sites, qui représentent près de la moitié des sites sur le territoire, n'ont pas cette marge d'ajustement. Le renforcement de leur capacité paraît donc clé pour diversifier leur production, augmenter les volumes et mieux amortir leurs coûts fixes.

Entre 2010 et 2014, les marges des producteurs pour tiers de médicaments apparaissent stables, comme l'illustrent les données ci-dessous consolidées par la DGE :

Figure 69 – Taux d'investissement et de marge des entreprises de production pour tiers de médicaments en France entre 2010 et 2014
(Source : Consolidation réalisée par la DGE sur la base de données Insee)



Du retour des industriels, si le début des pressions à la baisse sur les prix remonte à quatre-cinq ans, il semblerait donc que dans les premières années elles n'aient pas eu d'impact sur leur marge. Cette performance résulte probablement de politiques de rationalisation mises en place au sein de nombreuses entreprises.

Les possibilités d'optimisation d'un site de production n'étant pas infinies, les pressions sur les prix pourraient toutefois avoir un impact plus prononcé sur les marges dans les années à venir. Or, de ces marges dépend en partie la capacité des entreprises à investir. Cette capacité pourrait donc être menacée en conséquence.

... qui motivent des stratégies de croissance externe

Comme le déclarait Aurélien Gaillard, directeur commercial des Laboratoires Galéniques Vernin, « *il y a 15 ans, la taille critique pour une entreprise de la production pour tiers de médicaments était de 30 M€ de chiffre*

d'affaires. Aujourd'hui, elle est de 300 M€. » Cette nouvelle taille critique devient en effet importante pour s'adapter aux pressions à la baisse sur les prix.

En conséquence, les grands producteurs pour tiers de médicaments implantés en France se développent en partie par des stratégies de croissance externe, avec des objectifs qui peuvent être toutefois différents :

- **Diversifier leur catalogue, cas le plus fréquent.** Les producteurs pour tiers de médicaments peuvent alors proposer aux laboratoires une offre plus complète et renforcer leur caractère de « guichet unique ». À titre d'exemple, le groupe Fareva a repris le site de MSD de la Vallée en 2015 qui lui permettra de produire des molécules actives hautement actives d'ici 2017²¹¹ ;
- **Renforcer/compléter une production existante dans une optique d'économies d'échelle et d'amélioration de la compétitivité coût.** Le groupe Delpharm a ainsi repris en 2012 le site de Bayer situé à Gaillard avec pour but de renforcer son offre en OTC (automédication)²¹² ;
- **S'implanter sur un nouveau marché.** Le producteur pour tiers de médicaments Unither a racheté deux usines sur le continent américain, l'une à Rochester (États-Unis) en 2013 et l'autre à Barretos (Brésil) en 2016, avec l'objectif de se rapprocher de ces deux marchés importants.

Jusqu'à maintenant, les acquisitions des producteurs pour tiers de médicaments ont été orientées vers les sites des laboratoires pharmaceutiques. Le secteur et de nombreux analystes²¹³ anticipent toutefois dans les années à venir un mouvement fort de consolidation entre les producteurs pour tiers de médicaments. Si les grands producteurs pour tiers de médicaments apparaissent en mesure de s'adapter aux pressions sur les prix et à la hausse des exigences réglementaires par la croissance externe, les producteurs pour tiers de médicaments de taille plus restreinte non positionnés sur des segments attractifs de niche (injectables, unidoses, *stick-packs*, etc.) pourraient rencontrer des difficultés. Pourrait en résulter alors une acquisition par les premiers des seconds.

Une mondialisation limitée

Hormis quelques exceptions notables comme Fareva, très peu de groupes français touchent une clientèle mondialisée. La clientèle internationale des producteurs pour tiers de médicaments reste souvent limitrophe, un constat corroboré par l'enquête conduite en phase 1. Plus de la moitié des sites exportateurs réalisent 60 à 100 % de leurs exports vers des pays européens. Pour les entreprises possédant des sites agréés FDA, toutefois, les États-Unis représentent généralement l'un de leurs premiers clients.

Cette faible « mondialisation des ventes » résulte d'une diversité de facteurs, parmi lesquels peuvent être cités :

- Des facteurs structurels au marché de la production pour tiers de médicaments et déjà présentés dans le cadre de la présente étude (proximité entre le lieu de production d'un princeps et la demande, formes galéniques qui « voyagent mal », etc.). Ces facteurs structurels ont favorisé le développement d'offres régionales servant des marchés régionaux. À titre d'illustration, les investissements réalisés par les grands producteurs pour tiers de médicaments internationaux concernent encore peu des sites loin de leur base historique. Le renforcement par le producteur pour tiers de médicaments Catalent de ses capacités en développement clinique sur son site japonais de Kakegawa constitue à ce titre l'un des rares mouvements « mondialisés » identifiés en 2016 ;
- Des acquisitions de sites limitées à l'international pour les grands groupes français de la production pour tiers de médicaments, confirment la tendance présentée ci-dessus. Ces acquisitions ont par ailleurs été réalisées dans des pays voisins ou proches. Ainsi, le groupe Delpharm possède un site à Drogenbos (Belgique – acquisition en 2006) spécialisés dans les formes galéniques semi-solides. Amatsigroup a également investi dans deux sites de production en Belgique. Trois exceptions notables parmi les producteurs pour tiers de médicaments français : le groupe Fareva possède un site à Richmond (États-Unis – 2011) en complément de deux sites italiens et un site allemand ; l'entreprise Unither possède également deux sites outre-Atlantique, avec un site à Rochester (États-Unis – acquisition en 2013) et un autre à Barros (Brésil – acquisition en 2016) ; le groupe franco-suédois Recipharm est implanté en Inde et aux États-Unis ;
- En parallèle, on constate une importance historique de la clientèle française pour les producteurs pour tiers de médicaments du fait notamment de la reprise de sites de laboratoires pharmaceutiques français ces dernières années. Sur les seize reprises de sites français identifiés depuis 2009 en France, huit concernaient des laboratoires pharmaceutiques français. Or, s'il se désengage de son site, le laboratoire

²¹¹ Fareva investira 25 M€ à La Vallée, IndustriePharma, 21/09/2015.

²¹² Delpharm reprendra l'usine de Bayer à Gaillard, L'Usine Nouvelle, par Dorothée Thénod, 08/12/2011.

²¹³ Voir par exemple : *La production pour tiers de médicaments*, par Xerfi, 2015.

pharmaceutique y maintient généralement sa production confiée au producteur pour tiers de médicament. De ce fait, cette situation a contribué à générer des relations d'affaires entre les laboratoires français et les producteurs pour tiers de médicaments. Par ailleurs, comme expliqué dans les différents modèles d'affaires de la production pour tiers de médicaments français, les laboratoires français restent particulièrement importants dans l'économie des petits sites de la production pour tiers de médicaments vers qui ils sont historiquement tournés notamment pour un accompagnement lors du développement de médicaments ;

- Enfin, une projection limitée vers les pays émergents. Comme pour la production de principes actifs, cette projection est rendue complexe par une diversité de facteurs : différences culturelles, présence d'un tissu local parfois important comme en Inde et en Chine, politiques protectionnistes, stratégies peu structurées des acteurs, etc.

Les pays européens limitrophes représentent en conséquence les premiers débouchés à l'international pour les producteurs pour tiers de médicaments, mais également leurs premiers concurrents sur le créneau de la qualité. À titre d'exemple, le producteur pour tiers de médicaments allemand Vetter est leader européen dans la production aseptique de seringues et flacons. Il faut noter également que des pays comme la Pologne ou la République tchèque disposent également d'une offre diversifiée, y compris sur des segments de marché de niche comme les injectables, le tout avec un niveau de qualité proche de l'Europe de l'Ouest. Ils exercent ainsi une concurrence forte pour les producteurs pour tiers de médicaments français. Sur les formes sèches orales, qui voyagent plus facilement, la Chine, l'Inde et les pays d'Europe de l'Est représentent également des concurrents importants.

Vers des offres généralistes et intégrées

Des stratégies orientées vers la (multi)spécialisation

La nature de la production des producteurs pour tiers de médicaments résulte davantage de la capitalisation sur un outillage et un portefeuille de produits déjà constitué que de choix vraiment proactifs. Le lancement d'une nouvelle production représente en effet un investissement long et coûteux. Pour l'essentiel, les producteurs pour tiers de médicaments vont donc avant tout concentrer leurs efforts sur l'amélioration de la productivité de leur(s) usine(s) et la modernisation de leur outillage. L'objectif est de gagner en attractivité auprès des laboratoires pharmaceutiques pour remplir leurs capacités de production. La saturation de ces capacités va leur permettre d'optimiser l'amortissement de leurs coûts fixes, et d'ainsi gagner en compétitivité prix. Pour arriver à cette saturation, plusieurs stratégies sont déployées.

La plupart des grands producteurs pour tiers de médicaments ont adopté depuis quelques années des stratégies de multispécialisations. Celles-ci reposent principalement sur l'acquisition de nouveaux sites, qui permet à ces producteurs pour tiers de médicaments de proposer à leurs clients un portefeuille de produits de plus en plus étoffé et pouvant inclure des technologies de niche. À titre d'exemple, le groupe Cenexi a considérablement renforcé son offre depuis sa création en 2008 en reprenant deux sites en 2011 et 2012, respectivement à Osny dans le Val d'Oise et Thissen en Belgique. Une stratégie similaire peut être observée pour les autres grands groupes français qui proposent un nombre conséquent de références. Cette stratégie de diversification du portefeuille peut permettre notamment de compenser les baisses de volumes entraînées par la production de médicaments matures et la fin de contrats d'exclusivité²¹⁴.

N'ayant pas les capacités de proposer une offre aussi généraliste, certains producteurs pour tiers de médicaments de plus petite taille cherchent stratégiquement à développer une offre de niche sur laquelle l'intensité concurrentielle est encore limitée et la dynamique de croissance prometteuse. Pour rappel, les produits identifiés dans ce domaine sont les injectables, les unidoses, les *stick-pack*, les flacons stériles et les semi-solides. En développant une telle expertise, l'objectif est de se rendre « indispensables » auprès de leurs clients. Ceux-ci sont généralement fidèles, préférant conserver des fournisseurs éprouvés plutôt que d'en changer afin de limiter les coûts, risques d'approvisionnement et de qualité. Les laboratoires Chemineau ont ainsi développé une spécialisation sur les aérosols, les produits pâteux et les liquides à usage topique et ORL. Sur les aérosols, ils proposent une technologie *Bag on valve* qui leur permet de proposer des produits améliorés (utilisation à 360°, conservation plus efficace, absence d'amorçage). Très peu de producteurs pour tiers de médicaments proposant encore une telle technologie au niveau mondial, le laboratoire peut s'appuyer sur ce produit pour consolider son portefeuille de clients et aller capter des marchés à l'export.

²¹⁴ Pour rappel, ces contrats d'exclusivité peuvent être signés lorsqu'un laboratoire pharmaceutique cède un site de production à un producteur pour tiers de médicament. Le premier s'engage alors à confier la production de ses produits au second pour une durée fixée (souvent de cinq ans).

Certaines entreprises ne peuvent s'appuyer sur une offre de multispécialisation, de spécialisation ou encore leur intégration au sein d'un groupe international. Ces entreprises correspondent à une quinzaine d'entités identifiées dans le cadre de l'étude. Possédant généralement un ou deux sites de production et principalement positionnées sur des formes sèches orales, elles sont dans une situation stratégique et financière complexe :

- la forme sèche orale les place sur un marché très concurrentiel, avec une pression sur les prix globalement plus forte que sur les productions de niche ;
- contrairement aux entreprises *leaders* sur le marché, leur taille ne leur permet pas de mettre en place des stratégies d'optimisation de leurs coûts sur plusieurs sites pour répondre au durcissement des exigences de qualité ;
- enfin, avec une présence et des capacités de projection moindres à l'export par rapport aux grandes entreprises, comme cela a été analysé dans la première partie de l'étude, elles peuvent difficilement aller capter des marchés à l'international pour remplir leurs lignes de production.

Autrement dit, aucune des trois grandes stratégies Du retour des industriels rencontrés dans le cadre de l'étude, la sérialisation pourrait avoir un impact particulièrement fort sur ces producteurs pour tiers de médicaments avec une structure financière déjà fragile. Destinée à lutter contre la contrefaçon, la sérialisation est un processus d'agrégation d'identifiants uniques par marquage. Elle impose un contrôle à toutes les opérations de la chaîne du médicament, nécessitant l'acquisition par les industriels d'un système software et d'un système de marquage/contrôle. En cours d'intégration par les laboratoires pharmaceutiques et les sous-traitants, elle doit être mise en œuvre dans les entreprises d'ici 2019.

De manière générale, les producteurs pour tiers de médicaments seraient moins bien préparés que les laboratoires pharmaceutiques, ayant notamment été moins bien informés sur leurs prérogatives par rapport à leurs clients. Il faut préciser que la plupart d'entre eux disposent déjà de systèmes de Datamatrix, suite à la dernière réglementation sur la traçabilité qui imposait l'application d'un tel code avant fin 2010 sur les médicaments vendus en France. Le coût pour les producteurs pour tiers de médicaments avait alors été estimé entre 25 et 30 M€. Toutefois, les producteurs pour tiers de médicaments ont souvent investi dans des solutions peu basiques et peu évolutives, nécessitant de nouveaux investissements conséquents pour les adapter à l'étape supplémentaire dans la traçabilité que représente la sérialisation²¹⁵.

Parmi les producteurs pour tiers de médicaments, les plus grands d'entre eux paraissent mieux armés pour répondre à la sérialisation. Ils disposent de capacités d'investissement plus fortes que les petites entreprises, leur permettant aussi bien de monter des équipes dédiées pour dénouer la complexité du dispositif que d'investir dans les équipements nécessaires.

Les offres intégrées sont devenues la norme

Historiquement, la plupart des producteurs pour tiers de médicaments français intègrent certaines étapes en aval de la production pour tiers de médicaments. En sus du conditionnement primaire (conditionnement galénique), ils peuvent assurer également à la demande de leurs clients le conditionnement secondaire (mise sous boîte avec notice, étiquette, etc.), jusqu'à parfois la logistique du produit. Ces étapes représentent toutefois une proportion faible de leur chiffre d'affaires et représentent une faible valeur ajoutée, avec un niveau de technicité faible par rapport aux étapes amont de la production pour tiers de médicament.

Vers l'amont, ensuite, les producteurs pour tiers de médicaments proposent de plus en plus communément une offre de CDMO (*contract development and manufacturing organization*)²¹⁶. Ils apportent un service dépassant la production pour tiers de médicaments en série et comprenant un accompagnement de la préformulation au passage à l'échelle industrielle. Leur offre peut également comprendre un appui réglementaire.

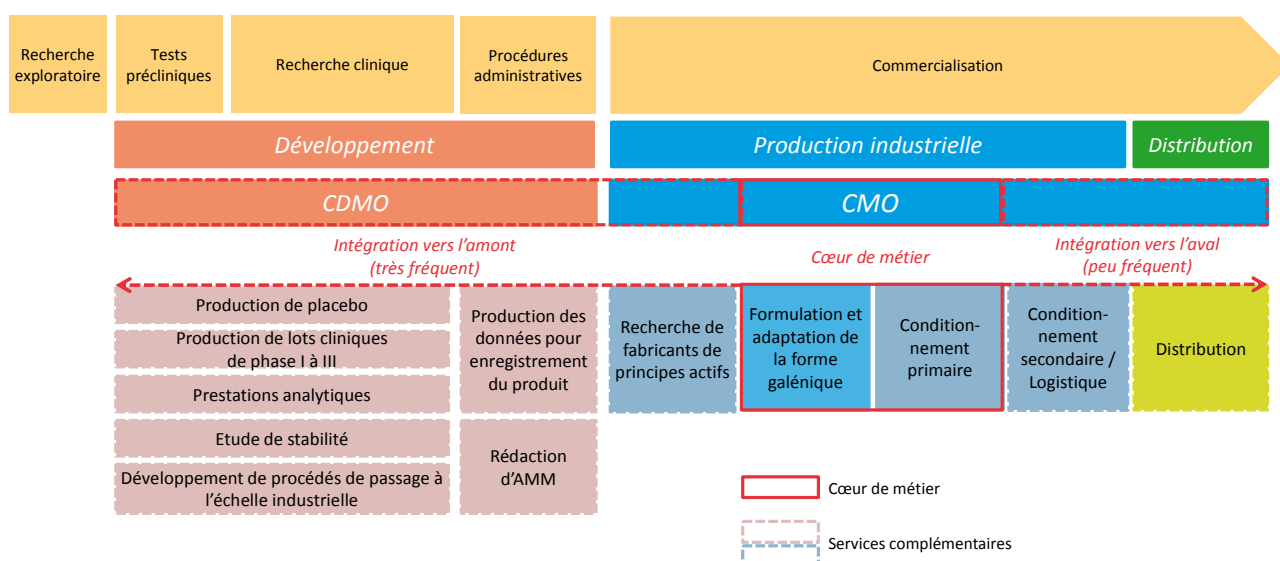
Cette tendance fait émerger de nouveaux modèles de partenariat entre les producteurs pour tiers de médicaments et leurs clients : développement collaboratif de produits, accords de licence... À l'image des Laboratoires Chemineau, quelques producteurs pour tiers de médicaments vont ainsi jusqu'à proposer une offre intégrée du développement au conditionnement aux laboratoires pharmaceutiques qui souhaitent acquérir des produits « prêts à être commercialisés ».

Le graphique suivant résume les principales prestations complémentaires qui sont proposées par les producteurs pour tiers de médicaments en amont et en aval de la chaîne de valeur.

²¹⁵ En attendant l'entrée en vigueur de la directive sur la sérialisation... Doses 57, le magazine du packaging des produits de santé, décembre 2014.

²¹⁶ Cet anglicisme est un complément de CMO (*contract manufacturing officer*), décrivant les producteurs pour tiers de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments pour tiers. Un CMO devient un CDMO lorsqu'il propose des prestations dans le développement.

Figure 70 – Intégration verticale dans la production pour tiers de médicaments
(source : Alcimed)



L'intégration vers l'amont possède un double avantage :

- La construction d'une offre adaptée à la demande laboratoires pharmaceutiques, de plus en plus en attente de véritables « bouquets de compétences » comme décrit dans les tendances du marché mondial ;
- La captation d'une valeur ajoutée additionnelle. Le développement et les étapes réglementaires d'un médicament représentent des étapes à forte valeur ajoutée sur la chaîne de valeur du médicament, sur lesquelles les laboratoires pharmaceutiques seront donc moins enclins à faire pression sur les prix. D'une part, de cette étape dépend pour le laboratoire la réussite de la molécule qui a été brevetée et représente des investissements conséquents. Pour rappel, la phase de R & D d'un principe représente environ 20 % du prix industriel hors taxe d'un médicament principe. Par ailleurs, les phases de développement et réglementaires reposent sur des expertises pointues (compétences analytiques, conception de méthodes et protocoles d'analyse, etc.). Enfin, le développement nécessite des unités de production dédiées homothétiques avec l'outil industriel, c'est-à-dire adaptées pour un passage à l'échelle industrielle du lot clinique.

Pour les producteurs pour tiers de médicaments, il faut s'entourer des compétences idoines. À titre d'exemple, le producteur pour tiers de médicaments Delpharm a mis en place une équipe d'une dizaine de personnes spécialisées dans les autorisations de mise sur le marché et propose également un accompagnement complet de la recherche de principes actifs au développement de *packaging* adéquats.

Au-delà de ses avantages, l'intégration vers l'amont laisse aujourd'hui peu de marges de différenciation pour les producteurs pour tiers de médicaments français, dans la mesure où la plupart d'entre eux et dans les principaux pays concurrents proposent des services en développement et appui réglementaire. Plus encore, ces services constituent davantage un prérequis pour les laboratoires pharmaceutiques lorsqu'ils souhaitent solliciter un producteur pour tiers de médicaments pour tiers.

Le retour des producteurs pour tiers de médicaments pharmaceutiques et de leurs laboratoires pharmaceutiques clients permet toutefois d'identifier un élément de différenciation. Les producteurs pour tiers de médicaments de petite taille démontrent une capacité d'adaptation forte à des demandes de laboratoires nécessitant des ajustements techniques de leur outil de production. De tels ajustements sont souvent nécessaires pour de petites séries, dans le cas du développement et de la production industrielle d'un médicament de niche par exemple. Le producteur pour tiers de médicaments et le laboratoire client vont s'engager dans un réel processus de codéveloppement pour mettre en place une prestation « sur-mesure ».

Cette forme d'agilité n'est pas aussi forte en Allemagne ou en Italie, deux pays importants dans la production pour tiers de médicaments. Dans ces pays, l'outil industriel tend vers davantage de standardisations, pour des raisons principalement organisationnelles. Dans une logique d'optimisation des coûts et d'amélioration de la visibilité de leur offre, les producteurs pour tiers de médicaments allemands ont mis en place des prestations très structurées. Cette structuration laisse peu de marges d'« improvisation » quand des demandes nouvelles surviennent. En Italie, les producteurs pour tiers de médicaments peinent généralement à s'organiser en interne

pour répondre à des sollicitations « sur-mesure », cette difficulté venant notamment d'une offre encore peu structurée à l'inverse de l'Allemagne.

Une diversification vers d'autres secteurs limitée mais intéressante en termes de performance

Si la diversification horizontale est courante parmi les producteurs pour tiers de médicaments, elle reste toutefois cantonnée à des secteurs proches de la production pharmaceutique (dispositifs médicaux, compléments alimentaires, etc.). Le groupe Fareva représente un exemple inédit en France en s'inscrivant non seulement parmi les *leaders* mondiaux de la production pour tiers de médicaments, mais également dans les secteurs de la cosmétique et des produits ménagers. Globalement, la production de médicaments reste l'activité dominante des producteurs pour tiers de médicaments.

Souvent mise en œuvre de manière opportuniste, la diversification vers d'autres secteurs concerne aussi bien des grandes que des petites entreprises. Famar (450 M€ de chiffre d'affaires monde en 2014) ou Thépenier Pharma (13 M€ de chiffre d'affaires en 2014) sont par exemple toutes les deux positionnées dans la cosmétique. Plusieurs producteurs pour tiers de médicaments comme Delpharm, Famar ou Cenexi possèdent par ailleurs des accréditations vétérinaires, leur permettant de diversifier leur portefeuille vers la santé animale.

Elle peut apporter des retombées financières bienvenues, en particulier lorsque les entreprises sont positionnées sur des segments pharmaceutiques avec peu de nouvelles opportunités de marché. Les compléments alimentaires, un marché de 1,5 Md€ en 2015 en France et en croissance de près de 4 % entre 2014 et 2015²¹⁷, tirent ainsi la croissance du groupe Laphal. Le développement du Laboratoire Chemineau s'appuie en partie sur le succès de ses dispositifs médicaux, un marché qui connaît une croissance de 5 % par an en France²¹⁸.

Elle s'accompagne toutefois de contraintes industrielles fortes en termes de production. Tant pour des raisons techniques qu'économiques, il est en effet plus pertinent de spécialiser un site de production sur la pharmacie ou l'un des autres secteurs décrits plus haut. De ce fait, on ne trouve que très marginalement des sites positionnés sur plusieurs activités.

Résumé des stratégies concurrentielles pour la production pour tiers de médicament

En résumé, les positionnements stratégiques des entreprises de la production pour tiers de médicaments se font donc autour de six axes : diversification, spécialisation, intégration verticale (sur la chaîne de valeur), intégration horizontale (dans d'autres secteurs que la pharmacie), export et présence sur le marché français.

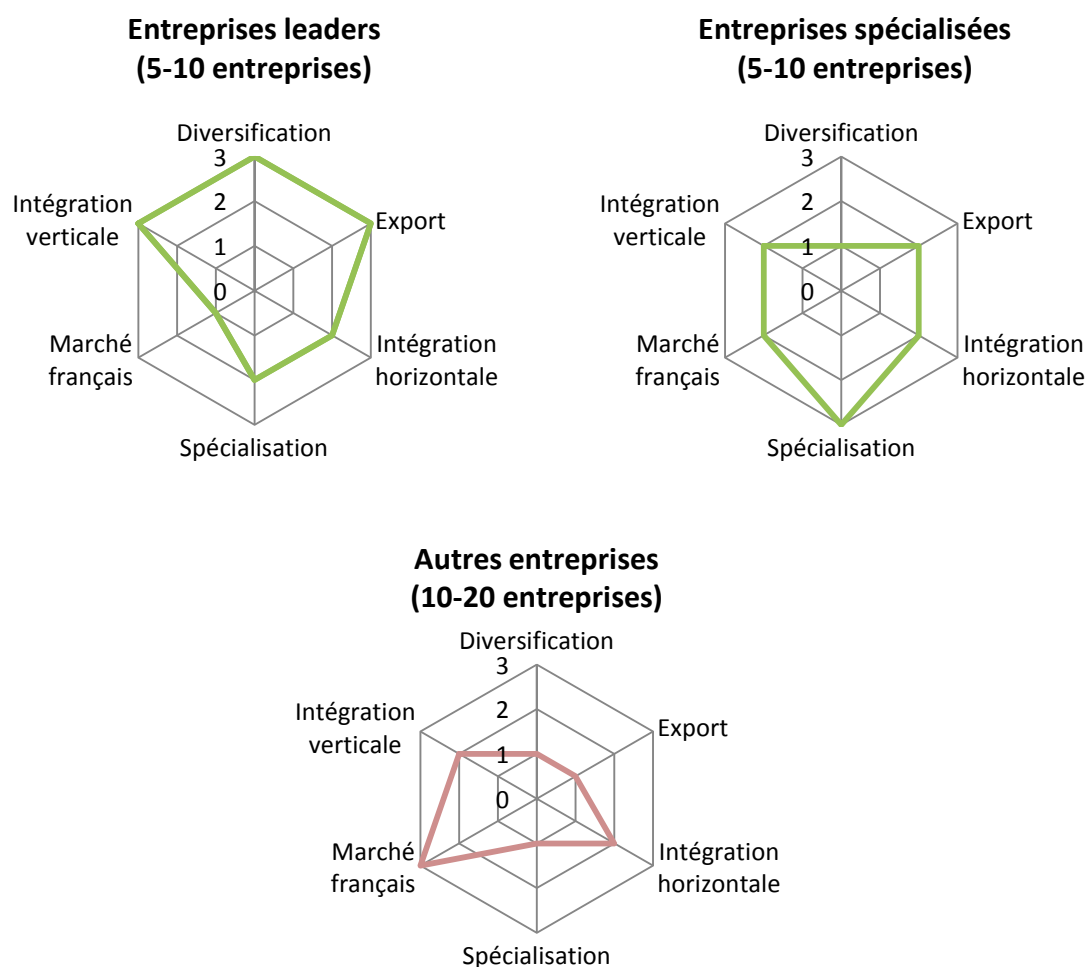
Sur ces trois axes, trois stratégies différentes ressortent de l'analyse :

- D'une part, la stratégie des *leaders* du secteur (5 à 10 entreprises employant pour l'essentiel de 500 personnes), qui se caractérise par une offre généraliste incluant souvent des spécialisations sur certains sites. Cette offre généraliste est un facilitateur pour aller capter des marchés à l'export car elle permet de proposer une diversité de références. Ces *leaders* proposent par ailleurs une offre couvrant la production de médicaments, qui génère l'essentiel de leur chiffre d'affaires, mais également des prestations en amont (développement clinique, appui réglementaire) et des productions dans des secteurs proches (dispositifs médicaux par exemple) ;
- D'autre part, des entreprises spécialisées (5 à 10 entreprises employant pour l'essentiel moins de 500 personnes) sur des marchés de niche en termes de produits ou de technologies. Ces entreprises sont tournées aussi bien vers le marché français que l'international, sur lequel elle se développe en prenant appui sur leur expertise. Comme les entreprises *leaders*, elles vont proposer des services complémentaires et souvent des produits dans des secteurs proches ;
- Enfin, des entreprises avec un positionnement stratégique moins affirmé (10 à 15 entreprises employant moins de 500 personnes). Ces entreprises sont plutôt tournées vers le marché français, sont faiblement spécialisées et vont intégrer également des services complémentaires ou des produits d'autres secteurs.

²¹⁷ Chiffres clés du marché des compléments alimentaires en France, par Synadiet, 2016.

²¹⁸ Donnée Bpifrance.

Figure 71 – Résumé des stratégies concurrentielles dans la production pour tiers de médicaments (source : Alcimed)



Comme vu précédemment dans l'analyse, le troisième modèle se trouve dans une situation stratégique difficile par rapport aux deux autres modèles.

Forces, faiblesses, opportunités, menaces

Le tableau ci-dessous résume les principes forces, faiblesses, opportunités et menaces qui peuvent être identifiés sur la base du diagnostic établi ci-dessus, mais également du PESTEL effectué dans la partie relative à la situation de la France dans le jeu mondial.

Les forces et les faiblesses ici identifiées s'ajoutent à celle identifiées pour l'ensemble de la production pharmaceutique française.

Tableau 9 – Forces et faiblesses de la production pour tiers de médicaments sur le territoire français (source : Alcimed)

FORCES	FAIBLESSES
+ Entreprises multisites parmi les <i>leaders</i> mondiaux, avec un savoir-faire historique dans la production pour tiers de médicaments + Capacités disponibles sur l'ensemble des segments de produits, y compris des segments attractifs. + Agilité des petits producteurs pour tiers de médicaments par rapport à d'autres pays limitrophes.	- Prédominance de médicaments matures sous forme sèche orale dans le portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments. Cette prédominance expose les producteurs pour tiers de médicaments à des baisses de volumes sur ces productions et un marché concurrentiel très intense. - Difficultés pour la captation de nouveaux médicaments génériques. Or, ces génériques sont une option intéressante pour la diversification des portefeuilles. - Fragilité de PME ne proposant pas une offre spécialisée et avec une présence à l'export moindre par rapport aux <i>leaders</i> du secteur. - Fragilité de petits sites de production. - Projection limitée vers les pays émergents, pour de nombreuses raisons : protectionnisme, stratégie peu organisée.
OPPORTUNITÉS	MENACES
+ Demande forte sur les formes stériles, productions attractives. + Possibilités de différenciation vers d'autres secteurs en croissance (compléments alimentaires, cosmétique, etc.).	- Pressions sur les prix s'intensifiant, avec un impact potentiel sur les marges et la capacité des entreprises à investir. - Impact de la sérialisation, en particulier sur les petits sites de la production pour tiers de médicaments. - Concurrence présente des pays de l'Europe de l'Est et de l'Asie sur les coûts. - Protectionnisme sur des marchés comme la Russie ou l'Algérie, limitant les débouchés des producteurs pour tiers de médicaments français dans ces pays.

Synthèse de l'offre française en production pour tiers de médicaments

- Le portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments français est caractérisé par une prédominance de médicaments matures (environ 80 % des produits), des formes sèches orales et une part encore faible des génériques (5 à 10 % des produits) même si des capacités sont disponibles sur l'ensemble des segments de la production pour tiers de médicaments pour tiers ;
- Sur ces formes sèches orales et médicaments matures, les producteurs pour tiers de médicaments sont confrontés à des stabilités ou baisses de volumes structurelles ;
- Ils sont également exposés à une concurrence intense au niveau international contribuant à amplifier les pressions sur les prix ;
- Face à cette situation, différentes stratégies sont adoptées par les acteurs pour saturer leurs capacités de production, mieux amortir leurs coûts fixes et gagner en compétitivité ;
- Fondée principalement sur des acquisitions de sites, la petite dizaine d'entreprises *leaders* s'oriente vers des stratégies de multispécialisations, qui leur permettent de proposer à leurs clients une multiplicité de références y compris sur des segments de niche (injectables, unidoses, etc.) et facilitent la captation de marchés à l'export ;
- Des entreprises plus petites s'engagent également pour quelques-unes d'entre elles dans des stratégies de spécialisation sur des produits de niche, qui leur permettent de capter des segments à plus faible intensité concurrentielle et des marchés à l'export ;
- Enfin, des services en amont de la formulation (recherche de fabricants de principes actifs, production de lots cliniques, etc.) sont aujourd'hui par la plupart des producteurs pour tiers de médicaments français ;
- S'ils constituent une offre peu « différenciante » au niveau national comme international, ces services permettent toutefois de capter plus facilement la production de nouveaux médicaments et de générer des compléments de revenus à la production industrielle sur des étapes à forte valeur ajoutée ;
- L'intégration horizontale vers d'autres secteurs (dispositifs médicaux, compléments alimentaires, etc.) est également courante même si elle représente souvent des volumes d'affaires marginaux par rapport à la formulation, cœur de métier des producteurs pour tiers de médicaments ;
- Une dizaine de petites entreprises sur le marché ne peuvent se différencier par une offre généraliste ou des spécialisations et apparaissent dans une situation fragile ;
- Elles pourraient ressentir un impact fort sur leur activité de la sérialisation, dispositif de traçabilité qui devra être obligatoirement mise en œuvre dans les entreprises d'ici 2019.

PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION À 2025

Différenciation dans un contexte concurrentiel intense, valorisation du tissu industriel français à l'international, gestion par les entreprises d'inspections réglementaires et audits toujours plus nombreux... : la production pour tiers fait donc face aujourd'hui à de nombreux défis.

Ces défis nécessitent une réflexion et des réponses appropriées pour renforcer la compétitivité du secteur, consolider l'emploi et le chiffre d'affaires. Or, un tel travail ne pourrait aboutir sans comprendre quel sera le visage des activités étudiées dans quelques années. **Préparer efficacement l'industrie aujourd'hui nécessite en effet de préfigurer ses évolutions au global à court, moyen et long terme.**

Dans cette perspective, la présente partie détaille un scénario tendanciel qui donne une image à 2025 du secteur, ses principales mutations attendues ainsi que leur impact en termes d'emploi et de croissance sur le territoire français « *si rien n'est fait* » par rapport à la situation actuelle. **Si une relative stabilité économique est attendue pour les producteurs français de principes actifs pour tiers, l'emploi pourrait se dégrader dans la production pour tiers de médicament.** Les premiers pourraient en effet continuer de proposer une qualité de produit en ligne avec les attentes toujours plus fortes à ce niveau des produits des agences réglementaires et des laboratoires pharmaceutiques, dynamisant leur carnet de commandes. À l'inverse, les producteurs pour tiers de médicaments français pourraient subir une concurrence toujours plus intense au niveau international, avec des marges de différenciation plus faibles. Les plus petits d'entre eux sont par ailleurs menacés par la sérialisation, devant être appliquée d'ici 2019.

Ce scénario tendanciel est contrebalancé par deux autres scénarios, l'un optimiste et l'autre pessimiste. Contrairement au scénario tendanciel, des orientations fortes sont engagées en termes d'organisation de filière, politiques publiques, etc. **Ils permettent ainsi de mettre en lumière les leviers pouvant être actionnés pour améliorer la compétitivité du secteur et jouer positivement sur son développement.**

Comment les scénarios ont-ils été construits ?

Le premier objectif des scénarios est de comprendre ce qui pourrait advenir des activités étudiées sous différentes hypothèses. La consultation d'industriels du secteur et l'appui sur des travaux de prospective ont permis la construction de **trois scénarios complémentaires**.

Philosophie des scénarios

⇒ **Le scénario tendanciel est construit sur la base des tendances d'évolution attendues à dix ans pour les activités étudiées.**

Le scénario tendanciel constitue un **agrégat des principales tendances aujourd'hui identifiables à dix ans et ayant un impact pour la production pour tiers**. Ces tendances constituent autant d'« hypothèses » qui peuvent avoir différents niveaux de granulométrie :

- hypothèses économiques (exemple : les écarts de salaire entre la France et les pays émergents se réduisent) ;
- hypothèses spécifiques au secteur de la santé (exemple : les médicaments basés sur les nanotechnologies commencent à se développer) ;
- hypothèses spécifiques à la production pharmaceutique (exemple : les sites de production de principes actifs sont de plus en plus nombreux à être équipés de technologies de production en continu) ;
- hypothèses spécifiques à la production pour tiers (exemple : les laboratoires sont demandeurs d'offres intégrées).

Elles sont dites « structurantes » lorsqu'elles auront un impact fort sur l'activité et l'emploi des activités étudiées à dix ans.

⇒ **Les scénarios optimiste et pessimiste visent à identifier les hypothèses qui font basculer le scénario tendanciel, de manière à identifier des leviers de compétitivité à actionner.**

En complément du scénario tendanciel, **deux autres scénarios ont été construits** : l'un optimiste et l'autre pessimiste. Ils correspondent à des situations théoriques dans lesquelles la situation des industries analysées s'est

fortement améliorée ou à l'inverse s'est dégradée à dix ans. Ces situations ont été construites sur la base de la consultation des industriels du secteur lors d'un atelier de travail.

Leur principale finalité consiste à mettre en lumière les mécanismes qui font basculer dans ces scénarios à partir du scénario tendanciel. Ces « hypothèses de bascule » représentent en effet les leviers sur lesquels agir pour orienter les producteurs pour tiers vers le scénario optimiste, ou à l'inverse prévenir et corriger les évolutions vers le scénario pessimiste. En cela, les scénarios optimiste et pessimiste constituent des chemins d'évolution possibles parmi d'autres pour les activités étudiées, mais n'ont aucune vocation à « prédire l'avenir ».

⇒ **L'impact de chacune des hypothèses est indiqué de manière qualitative sur le marché de la production pour tiers dans le médicament, les parts de marché des fabricants français, leur emploi et croissance.**

Chacune des hypothèses ayant permis la construction des scénarios a vu son impact évalué par Alcimed selon trois dimensions successives :

- **marché** : l'hypothèse a-t-elle un impact positif, négatif ou neutre sur le marché des producteurs pour tiers ?
- **parts de marché** : l'hypothèse a-t-elle un impact positif, négatif ou neutre sur les parts de marché des producteurs pour tiers implantés sur le territoire français ?
- **performance économique des producteurs pour tiers** :
 - o emploi : l'hypothèse a-t-elle un impact positif, négatif ou neutre sur l'effectif total des producteurs pour tiers implantés sur le territoire français ?
 - o chiffre d'affaires : l'hypothèse a-t-elle un impact positif, négatif ou neutre sur le volume d'activités des producteurs pour tiers implantés sur le territoire français ?

Il convient de préciser que cette analyse d'impact est **essentiellement qualitative**. Certes, des ordres de grandeur pour le volume d'emplois et de chiffre d'affaires que pourraient représenter la production pour tiers de principes actifs et la production pour tiers de médicaments sont donnés pour le scénario tendanciel. Mais la finalité du travail réalisé est de comprendre les dynamiques à l'œuvre et non de les quantifier.

La définition d'un indicateur d'impact comparatif

L'impact de chacune des hypothèses en termes de marché potentiel pour les producteurs pour tiers, chiffre d'affaires et emploi pour les producteurs a été évalué sur la base d'un indicateur allant de - 3 à + 3.

L'évaluation de chacun des impacts d'une hypothèse a été réalisée comparativement aux autres hypothèses, de manière à distinguer les plus importantes d'entre elles. La performance économique de chacune des activités dans les scénarios correspond à l'agrégation de ces indicateurs.

Un classement ordinal des hypothèses a été privilégié. Autrement dit, les indicateurs permettent de classer les impacts de chaque hypothèse selon un ordre croissant (ou décroissant). Il ne permet pas d'établir une commensurabilité précise entre les impacts. L'évaluation d'une telle commensurabilité nécessiterait en effet de mettre en place un modèle de prospective bien plus sophistiqué. Or, rappelons que l'objectif du présent exercice de prospective est de mettre en lumière les leviers pouvant être actionnés pour améliorer la compétitivité du secteur et jouer positivement sur son développement, non d'évaluer avec précision le volume d'activités et le nombre d'emplois qui peuvent être attendus à 2025 pour les activités étudiées.

⇒ **Partant du principe que le marché du médicament à 2025 est globalement bien connu, seules les parts de marché des producteurs français varient dans les scénarios optimiste et pessimiste.**

Les travaux prospectifs actuels permettent d'obtenir une vision globalement homogène du marché du médicament en 2025 (principaux produits, aires géographiques tirant la demande, etc.). Cette donnée ne varie donc pas dans les trois scénarios.

En revanche, les différences portent sur la capacité des producteurs français à capter ou non ce marché en France et à l'international. Les hypothèses retenues pour les scénarios optimiste et pessimiste jouent directement sur ce paramètre, et par ricochet sur l'emploi et/ou la croissance.

Classification des hypothèses

⇒ Les hypothèses ont été classées en quatre grands champs : marché, filière, pouvoirs publics et innovation.

Quatre champs ont été définis pour classer les hypothèses retenues :

- **marché** : il intègre les hypothèses de prix, produits commercialisés, concurrence et clientèle cible ;
- **filière** : ce champ se réfère aux hypothèses d'organisation interne à la filière et aux entreprises, de taille des entreprises et des sites, de formation/recrutement de collaborateurs et enfin d'image renvoyée par la filière ;
- **pouvoirs publics** : il renvoie aux hypothèses en lien avec la réglementation, le contrôle et la surveillance de la production, le système de soins et enfin les politiques de soutien public ciblant le secteur ;
- **innovation** : sont abordées les hypothèses en lien avec la R & D, les transferts de la recherche vers l'industrie et l'appui sur de nouvelles technologies et nouveaux services.

Ces quatre champs permettent ainsi de couvrir un spectre large d'hypothèses et de leviers d'action potentiels à activer.

⇒ Les hypothèses sont soit spécifiques à la production de principes actifs ou à la production pour tiers de médicaments soit communes aux deux activités.

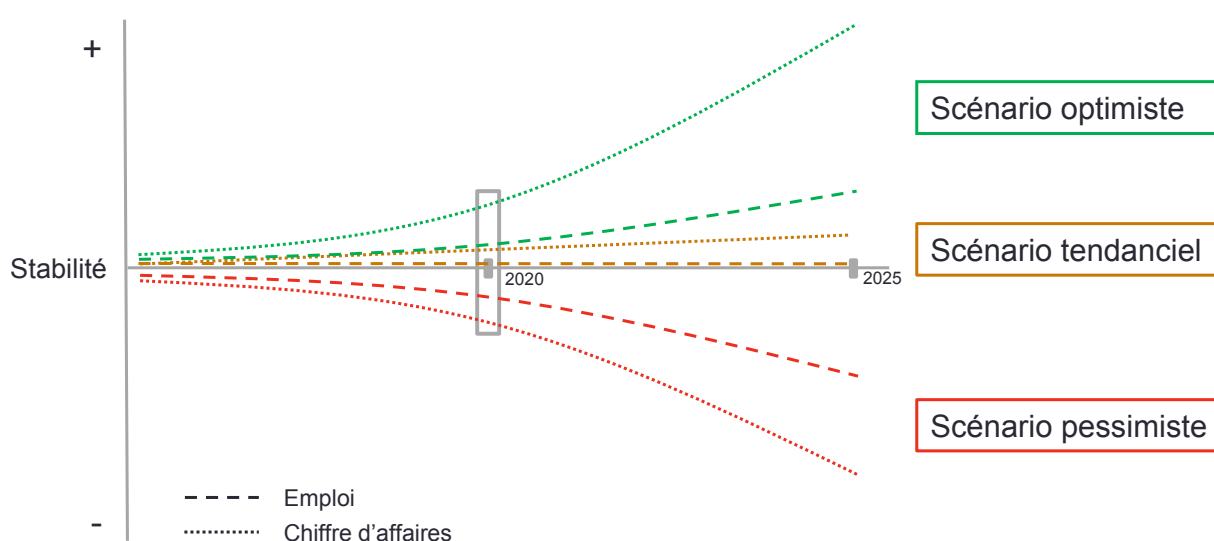
Enfin, les hypothèses ont également été classées selon l'activité qu'elles impactent. Certaines d'entre elles impactent uniquement la production de principes actifs pour tiers ou la production pour tiers de médicament. D'autres impactent les deux activités.

Description des scénarios

Analyse transversale des scénarios

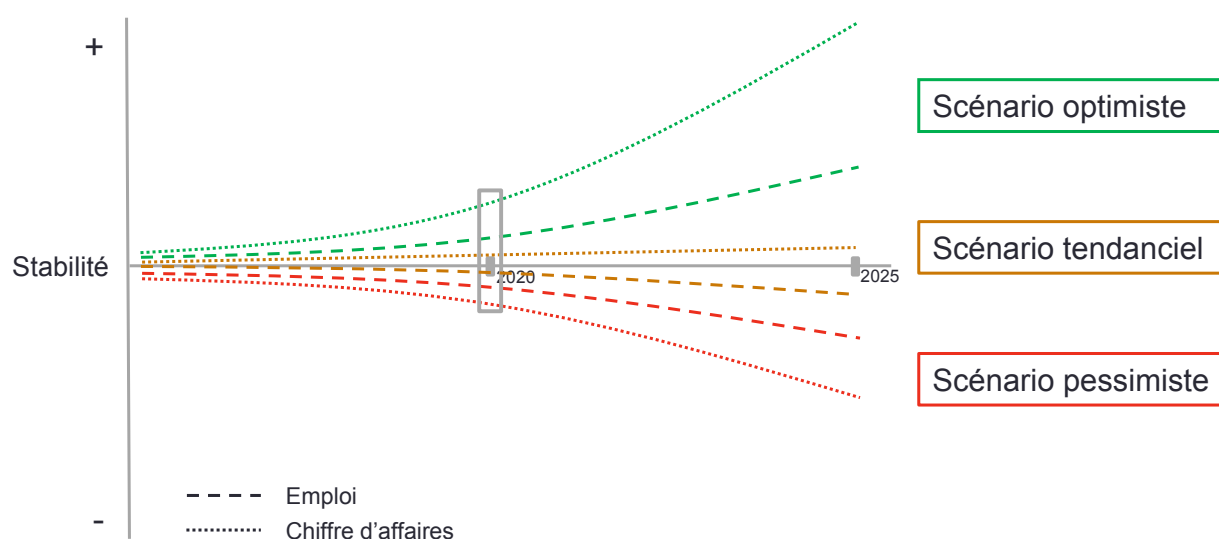
L'analyse d'impact des différentes hypothèses retenues aboutit à trois scénarios à l'aspect suivant pour la production de principes actifs pour tiers :

Figure 72 – Évolution de l'emploi et du chiffre d'affaires de la production de principes actifs pour tiers en France à 2025 selon trois scénarios (source : Alcimed)



Ceux construits pour la production pour tiers de médicaments ont sensiblement le même aspect :

Figure 73 - Évolution de l'emploi et du chiffre d'affaires de la production pour tiers de médicaments à 2025 selon trois scénarios (source : Alcimed)



Si l'on compare les trois scénarios, les indicateurs d'impact comparatif mesurés sont les suivants :

Tableau 10 – Impacts comparatifs sur l'emploi et le chiffre d'affaires de la production pour tiers en France des différents scénarios (source : Alcimed)

Scénarios	Emploi	Chiffre d'affaires
Scénario optimiste		
Production de principes actifs pour tiers	7	21
Production pour tiers de médicament	9	21
Scénario tendanciel		
Production de principes actifs pour tiers	1	12
Production pour tiers de médicament	- 3	9
Scénario pessimiste		
Production de principes actifs pour tiers	- 13	- 20
Production pour tiers de médicament	- 11	- 14

Trois constats comparatifs peuvent être faits en comparant ces données.

En tendanciel, une situation stable attendue pour la production de principes actifs, des difficultés pour la production pour tiers de médicaments

En préambule, il convient de rappeler que l'étude est focalisée sur la production pour tiers de principes actifs et la production pour tiers de médicament. En y incluant la production en propre et en considérant donc la production pharmaceutique dans son ensemble, un **recul de l'activité peut être anticipé si la tendance amorcée ces dernières années se poursuit** (en 2014, les emplois en production ont par exemple diminué de 0,65 %²¹⁹). Sur les principes actifs comme la production pour tiers de médicaments, on devrait par ailleurs continuer d'assister au transfert d'une partie de la production réalisée en propre vers des producteurs pour tiers,

²¹⁹ Donnée du Leem.

le recul de la première activité entraînant mécaniquement une progression de l'activité de la seconde. **Les performances de la production pour tiers sont à replacer dans cette dynamique plus globale à la baisse.**

Ceci étant dit, à 2025, il peut être attendu une relative stabilité de la production pour tiers de principes actifs. Le chiffre d'affaires devrait continuer de croître de manière dynamique, sans pour autant que l'emploi progresse dans le secteur. Deux facteurs peuvent venir expliquer cette évolution à deux vitesses :

- Ces deux dernières années, les producteurs de principes actifs pour tiers ont vu leur chiffre d'affaires croître suite notamment au rapatriement de certaines productions de l'Asie vers l'Europe. En revanche, le niveau d'emploi semble être resté stable sous l'effet d'une rationalisation des effectifs et d'une modernisation de l'outil productif. Cette dynamique a abouti à un relatif équilibre en termes d'emploi dans le secteur, qui pourrait se maintenir ces dix prochaines années. Dans un environnement concurrentiel encore fort sur la majorité des productions, comme cela a été vu dans l'analyse du marché mondial, les producteurs de principes actifs devraient en effet rester dans une dynamique d'optimisation de leurs coûts, incluant la rationalisation de leurs effectifs ;
- Le déploiement de nouvelles technologies (chimie en continu, fabrication 3D, etc.) pourrait permettre d'améliorer la productivité sur les sites, se traduisant par des gains de chiffre d'affaires sans gain d'emplois.

L'écart actuel entre la situation économique des producteurs de principes actifs pour tiers et la production pour tiers de médicaments pourrait se creuser d'ici 2025. Sur la seconde activité, une croissance « molle » ne devrait réussir à compenser une dégradation de l'emploi. Cette dernière peut notamment être imputée à trois dynamiques :

- Des politiques de rationalisation des effectifs, sur le modèle de celles mises en œuvre par les producteurs de principes actifs ces dix dernières années ;
- Une concurrence amenée à être toujours plus intense au niveau international, entraînant notamment des concentrations d'ampleur dans le secteur ;
- Des ruptures technologiques (sérialisation, fabrication 3D) difficiles à intégrer pour les entreprises de la filière avec des capacités d'investissement limitées.

Les perspectives économiques à 2025 semblent ainsi plus favorables aux producteurs de principes actifs.

Une inertie plus forte de l'emploi par rapport au chiffre d'affaires

Quelle que soit l'activité considérée, les variations devraient être plus fortes en termes de chiffre d'affaires que d'emploi dans les scénarios optimiste et pessimiste.

Dans le scénario optimiste, les évolutions technologiques (chimie en continu, fabrication additive) réduisant l'intensité en main-d'œuvre de la production, devraient limiter la progression de l'emploi tout en tirant à la hausse le chiffre d'affaires. Comme l'exprimait une entreprise rencontrée dans le cadre de l'étude à propos de la production de principes actifs pour tiers, *« même dans un scénario très optimiste, on ne peut attendre un retour à un niveau d'emploi comme il y a dix ans. »*

Dans le scénario pessimiste, les fermetures de sites devraient entraîner une destruction directe d'emplois au niveau du chiffre d'affaires. Toutefois, ces destructions devraient être modérées au global. Beaucoup d'hypothèses structurant ce scénario pourraient avoir en effet un impact fort en termes de chiffre d'affaires mais non directement répercuté avec la même intensité sur l'emploi (mise en place de politiques protectionnistes dans des pays à forte demande, technologies vieillissantes sur les sites, désorganisation de la filière de production, etc.).

Un décrochage attendu en termes d'emploi pour la production pour tiers de médicaments à partir de 2019

L'impact attendu de la sérialisation²²⁰ sur le secteur de la production pour tiers de médicaments en France est fort. L'équipement d'un système de Datamatrix représente en effet un coût pouvant s'élever autour

²²⁰ Pour rappel, à partir de 2019, tous les produits pharmaceutiques disposant d'une AMM au niveau européen devront être marqués d'un numéro unique en vertu de la « directive médicaments falsifiés » (2011/62/EU), qui devrait entrer en vigueur fin 2017. Chaque étape de la production devra donc faire l'objet d'un contrôle, ce qui entraîne un besoin d'équipement pour les producteurs pour tiers de médicaments réalisant le conditionnement des produits (base de données, système de

de 150-200 k€ par ligne de production²²¹. Au total, le groupe international Recipharm a ainsi investi 40 M€ pour équiper ses usines²²². Par ailleurs, l'installation pourrait durer minimum quatre mois²²³.

Si la plupart des grandes entreprises de la production pour tiers de médicaments ont déjà anticipé la sérialisation et dégagé les capacités d'investissement nécessaires, les petites entreprises pourraient peiner à s'y adapter et voir leur solidité financière menacée. Selon une estimation réalisée dans le cadre de la présente étude, ces entreprises « en tension » pourraient représenter potentiellement plus d'une quinzaine de sites disséminés partout en France et employant près de 900 personnes²²⁴.

Parmi eux, ceux n'ayant pas eu les ressources pour mettre en œuvre la sérialisation pourraient se voir menacer de fermeture d'ici 2019 (dernière année d'application possible de la sérialisation). Ceux l'ayant mise en application d'ici 2019 pourraient par ailleurs voir leur santé économique fragilisée du fait de marges d'investissement plus limitées et d'une complexité renforcée de la production.

À la sérialisation pourraient par ailleurs s'ajouter deux autres dynamiques survenant d'ici 2019 avec un impact direct sur l'emploi²²⁵ :

- L'arrivée à échéance de contrats de maintien de production signés pour trois à cinq ans entre le laboratoire pharmaceutique et le producteur pour tiers de médicaments reprenant son site²²⁶. Certains de ces contrats pourraient ne pas être renouvelés, avec un impact fort sur le chiffre d'affaires des producteurs pour tiers de médicaments ;
- La fin des brevets de plusieurs princeps produits par des producteurs pour tiers de médicaments. Dans les dix années à venir, au niveau mondial, plus de 150 médicaments représentant 190 Md\$ de chiffre d'affaires cumulé devraient perdre leur brevet²²⁷. Les producteurs pour tiers de médicaments français contribuant à produire ces médicaments²²⁸ devraient dans tous les cas faire face à une situation difficile :
 - o La production du princeps peut être maintenue, mais avec l'obligation de diminuer fortement leurs coûts de production²²⁹,
 - o La production du princeps s'arrête, mais le producteur pour tiers de médicaments récupère la production du générique de substitution. Les coûts de production devraient alors être encore davantage tirés vers le bas²³⁰,
 - o Le producteur pour tiers de médicaments perd la production du princeps et ne récupère pas celle du générique. Dans ce scénario le plus défavorable, la fin du brevet se traduit par l'arrêt d'une ligne de production, et par répercussion possible la destruction d'emplois.

L'ensemble de ces dynamiques prises en compte (sérialisation, arrivée à échéance de contrats, perte de brevets, etc.), la fin des années 2010 devrait donc représenter une période critique pour les producteurs pour tiers de médicaments français.

marquage). Ce système n'est pas limité à l'Union Européenne. Il devrait également être appliqué aux États-Unis en 2017 (US Drug Supply Chain Security Act).

²²¹ Cet investissement est celui consenti par Nextpharma pour équiper son site français de Limay. Voir *En attendant l'entrée en vigueur de la directive sur la sérialisation...* au sein du Doses Magazine n°57 (octobre/novembre/décembre).

²²² *Recipharm to invest €40m in serialization tech ahead of EU and US track and trace rules*, par Gareth Mac Donald, Outsourcing-pharma.com, 10/02/2016.

²²³ Estimation d'Olivier Feraille, directeur Europe de Cognex, cité par Doses Magazine n°57 *En attendant l'entrée en vigueur de la directive sur la sérialisation...*

²²⁴ L'évaluation a été réalisée en affinant une liste d'entreprises sur la base de deux critères : effectif de l'entreprise <200 personnes, seuil jugé « critique » pour réaliser des investissements de l'ampleur de la sérialisation ; site non adossé sur une entreprise de dimension internationale.

²²⁵ Cet impact n'est pas quantifiable de manière réaliste.

²²⁶ À titre d'exemple, lors de la reprise par Fareva du site de production de MSD-La Vallée en 2015, MSD s'est engagé à maintenir ses commandes pendant cinq ans.

²²⁷ *Biosimilars in Focus as Easy-to-Copy Large-Drug Expirations Wane*, Bloomberg Industry Report, novembre 2015.

²²⁸ L'identification de ces producteurs pour tiers de médicaments s'avère un exercice complexe.

²²⁹ La mise sur le marché d'un générique se traduit par une baisse significative du prix du princeps (en France, la décote imposée est de 20 %).

²³⁰ En France, la décote imposée au prix du générique est de 60 % par rapport au princeps.

Description du scénario tendanciel

L'image de la production pour tiers en France et dans le monde peut être décrite de manière synthétique, avec des différences toutefois notables entre la production de principes actifs et la production pour tiers de médicaments.

Résumé du scénario tendanciel pour la production de principes actifs pour tiers

En 2025, la demande en production de principes actifs pharmaceutiques pour tiers **progresses rapidement au niveau mondial**, sous l'effet du dynamisme des laboratoires pharmaceutiques internationaux dans les pays émergents et de leur désengagement des étapes de production. Les **biotechs/vaccins et les molécules à haute activité** représentent des segments particulièrement porteurs, sur lesquels la France dispose de ressources en production pour tiers limitées, mais aussi de ressources en propre pouvant être ouvertes à des tiers. Les demandes des laboratoires s'orientent par ailleurs vers les fournisseurs capables de proposer des **offres intégrées principes actifs/médicaments**. Résultant d'une structuration historique du marché, en France, ces deux activités sont encore relativement cloisonnées, entraînant un **changement culturel nécessaire**.

Bien que les débouchés soient limités dans certains pays à forte demande ayant mis en place des **politiques protectionnistes virulentes**, les fabricants européens et français **gagnent des parts de marché**, notamment à l'export. Cette performance résulte d'une part d'une amélioration de leur compétitivité prix suite à la **réduction des écarts de salaire** entre les pays émergents et développés. Elle résulte d'autre part d'une amélioration de leur compétitivité hors prix, suite au **durcissement des réglementations sur le niveau de qualité** et de la **traçabilité des principes actifs**. Les pays émergents peinent en effet à adapter leur outil de production et l'offre de services analytiques à ces nouvelles exigences, même s'ils restent *leaders* sur la production d'intermédiaires pharmaceutiques.

L'emploi dans l'industrie française de production des principes actifs pour tiers est **demeuré à un niveau stable depuis dix ans**. L'impact positif sur l'embauche des gains de chiffre d'affaires est en effet compensé par les évolutions technologiques et les **concentrations du secteur**, qui entraînent des politiques de rationalisation des effectifs. La croissance du secteur lui permet néanmoins de dégager une **bonne croissance et des capacités d'investissements** pour suivre le durcissement des réglementations.

Résumé du scénario tendanciel pour la production pour tiers de médicaments

En 2025, la demande en production pour tiers de médicaments **progresses rapidement au niveau mondial** sous l'effet conjugué du dynamisme des laboratoires pharmaceutiques internationaux dans les pays émergents et de leur désengagement des étapes de production. Le marché est tiré par les **médicaments autoadministrés**, les **génériques et des formes galéniques attractives** comme les **injectables**. Les demandes des laboratoires s'orientent par ailleurs vers les fournisseurs capables de proposer des **offres intégrées principes actifs/médicaments**. Résultant d'une structuration historique du marché, en France, ces deux activités sont encore relativement cloisonnées, entraînant un **changement culturel nécessaire**.

Au-delà de cette complexité, les producteurs pour tiers de médicaments français **peinent à dégager des marges pour investir dans leur outil productif et capter de nouvelles parts de marché**. La **concurrence** toujours plus forte au niveau européen, renforcée par l'entrée sur le marché de la production pour tiers des laboratoires pharmaceutiques, tire les prix vers le bas. Par ailleurs, les producteurs pour tiers de médicaments français **peinent à se différencier pour gagner en compétitivité hors prix** en raison d'un portefeuille composé de produits matures et peu composé de produits aujourd'hui attractifs. Enfin, les débouchés sont limités dans certains pays à forte demande ayant mis en place des **politiques protectionnistes virulentes**.

En conséquence, le secteur évolue à deux vitesses. Les petites entreprises **peinent à maintenir leur activité et des fermetures de sites interviennent**. Certains d'entre eux sont repris par les *leaders* du secteur, dans un **mouvement de consolidation** au niveau international visant à réaliser des économies d'échelle, diversifier les produits et capter de nouveaux marchés. Aux côtés des grands groupes, des ETI²³¹ parviennent à conserver une **bonne performance économique** et **capter de nouveaux produits** en se différenciant par des productions sur-mesure. Conséquence de ce marché en tension, l'emploi a **légèrement diminué depuis dix ans** sous l'effet d'une croissance globalement faible.

²³¹ Selon l'Insee, les entreprises de taille intermédiaire (ETI) regroupent les entreprises avec un effectif compris entre 250 et 4 999 salariés et un chiffre d'affaires n'excédant pas 1,5 Md€. Les entreprises avec un effectif inférieur à 250 personnes mais un chiffre d'affaires supérieur à 50 M€ sont également considérées comme des ETI.

Description des hypothèses structurant ces scénarios

Les scénarios décrits ci-dessous représentent la synthèse de 39 hypothèses formulées sur l'économie, le domaine de la santé, la production pharmaceutique ou la production pour tiers. Parmi elles, 14 hypothèses sont particulièrement « structurantes » dans la mesure où elles ont un impact fort à la fois sur l'emploi et sur la croissance de l'une ou des deux activités étudiées. Elles sont précisées ci-dessous et classées selon la structuration en quatre champs retenus : marché, filière, pouvoirs publics, innovation.

Hypothèses structurantes en lien avec le marché

Cinq hypothèses structurantes en lien avec le marché sont identifiées. Leur impact attendu sur les activités étudiées est positif. Le marché s'oriente dans une direction globalement favorable aux producteurs pour tiers français.

⇒ **Hypothèse n°1 : Les écarts de salaires entre les pays émergents et la France se sont considérablement réduits.**

Granulométrie : économie

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : les hausses de salaire dans les pays à bas coût de la production pharmaceutique progressent en continu depuis plusieurs années. Le plan quinquennal chinois 2011-2015 prévoyait ainsi une hausse du salaire minimum de 13 % par an en moyenne sur la période²³². Pour 2016, la hausse attendue est de 6,3 % en Chine, de 4,7 % en Inde ou encore de 3,4 % en Pologne contre 1,7 % en France²³³. À dix ans, cette tendance devrait se poursuivre. Il est par ailleurs peu probable d'ici 2025 que de « nouveaux émergents » se positionnent comme des nouveaux pays de production pharmaceutique, en Afrique ou en Asie du Sud-Est par exemple. Le déploiement d'un tissu de production structuré et tourné vers l'export résulte en effet d'investissements lourds et de la constitution d'un panel de compétences et savoir-faire. Or, la temporalité d'un tel projet se compte en décennies.

Impact attendu sur les activités étudiées : il devrait être positif sur la production de principes actifs comme la production pour tiers de médicaments. En effet, les producteurs français devraient voir leur compétitivité-coût s'améliorer sensiblement vis-à-vis de ces pays concurrents.

⇒ **Hypothèse n°2 : Le marché des vaccins continue de croître très rapidement.**

Granulométrie : santé.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : le marché mondial du vaccin a progressé de 24 % entre 2011 et 2014. À dix ans, il devrait être multiplié par 2,5 pour atteindre 80 Md€. Il devrait être tiré notamment par la demande des pays émergents le développement de nouveaux vaccins contre le virus Ebola, la Dengue, etc.²³⁴

Impact attendu sur les activités étudiées : plusieurs signaux permettent d'anticiper un impact positif sur la production pour tiers. D'une part, la France dispose de bonnes expertises dans les vaccins tant en R & D qu'en production, disposant notamment du n°2 du secteur (Sanofi). Ces expertises peuvent être valorisées pour un positionnement *leader* au niveau européen. Par ailleurs, les laboratoires du vaccin pourraient être amenés à confier aux producteurs pour tiers de médicaments et producteurs de principes actifs des produits de volume, générant de nouvelles demandes. Les producteurs pour tiers français seraient toutefois amenés à capter des productions pour des marchés proches, étant donné la mauvaise transportabilité des vaccins.

⇒ **Hypothèse n°3 : Le marché de l'injectable commence à représenter des potentiels conséquents.**

Granulométrie : santé.

Activités concernées : production pour tiers de médicament.

Rationnel : Le marché des injectables stériles s'élevait à 280 Md€ en 2014 et devrait s'élever à 325 Md€ en 2017. Avec une croissance de 10 % par an d'ici 2020 pour un marché qui devrait atteindre 63 Md€ de chiffre d'affaires à cet horizon, les génériques injectables tirent particulièrement le marché²³⁵.

²³² La Chine relève le salaire minimum pour dynamiser la consommation, par Astrid Gruyelle, Le Monde, 06/08/2014.

²³³ 2016 global salary forecast, par Korn Ferry Hay Group, 2016.

²³⁴ Données Alcimed, 2016.

Impact attendu sur les activités étudiées : avec une croissance annuelle de 10 % attendue d'ici 2020, la production pour tiers d'injectables devrait progresser au même rythme que le marché de l'injectable dans l'ensemble. Actuellement, elle représente plus de cinq Md€. Étant donné son haut niveau de technicité, l'offre en production pour tiers devrait rester en Europe et aux États-Unis²³⁶. À ce titre, comme cela a été constaté dans le diagnostic, la France s'inscrit dans la moyenne des principaux pays de production sur ce produit. Elle dispose de six sites en production pour tiers. C'est une base solide pour développer l'activité sur cette forme. Si l'activité venait effectivement à se développer sur ces produits attractifs, l'impact devrait être positif sur le chiffre d'emplois et la croissance des producteurs pour tiers de médicaments français.

⇒ **Hypothèse n°4 : La demande des laboratoires pharmaceutiques pour des produits avec des modalités de production spécifiques progresse.**

Granulométrie : production pharmaceutique.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers.

Rationnel : les laboratoires pharmaceutiques pourraient être amenés à confier des produits toujours plus complexes à des tiers. Ainsi, jusqu'à 34 % de la production biologique pourraient être externalisées en 2019 contre 16 % aujourd'hui, pour un marché s'élevant à 3,8 Md€ par an²³⁷. Par ailleurs, les molécules de haute activité, amenées à représenter 60 à 70 % en valeur de la production pharmaceutique d'ici sept à dix ans²³⁸ et devraient être de plus en plus externalisées, générant de nouveaux débouchés pour les producteurs de principes actifs.

Impact attendu sur les activités étudiées : il est positif. Si les producteurs français disposent de ressources encore peu visibles à l'international, le marché reste encore peu saturé. À titre d'exemple, une étude menée en 2015 au niveau mondial sur 500 sous-traitants de l'industrie pharmaceutique par le cabinet High Tech Business Decisions révélait que moins de 20 % d'entre eux proposaient des capacités de production de protéines recombinantes. Les producteurs français pourraient valoriser leur expertise et profiter de débouchés intéressants sur des productions spécifiques.

Hypothèses structurantes en lien avec la filière

Quatre hypothèses structurantes ont été identifiées. Leur impact attendu sur la performance des activités étudiées est plus mitigé.

⇒ **Hypothèse n°5 : Les laboratoires se concentrent sur les étapes de R & D et de *marketing* de la chaîne de valeur.**

Granulométrie : santé.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : comme constaté par le Leem en 2012²³⁹, et confirmé par la cession à des producteurs pour tiers de médicaments pour tiers de dix sites depuis 2012, le désengagement des laboratoires pharmaceutiques de la phase de production devrait se poursuivre en France²⁴⁰. Plusieurs signaux permettent d'anticiper une concentration toujours plus forte des laboratoires sur les étapes à forte valeur ajoutée (R & D, *marketing*) : pressions fortes des systèmes de santé dans les pays occidentaux, intensification de la concurrence entre les laboratoires, etc. Exemple récent, le producteur pour tiers de médicaments Cenexi va reprendre le site de Merck & Co d'Hérouville-Saint-Clair, produisant des formes orales solides, des seringues et ampoules stériles et des pommades, lotions et sirops.

Impact attendu sur les activités étudiées : le désengagement des laboratoires pharmaceutiques devrait générer mécaniquement une hausse de la demande pour les producteurs pour tiers français, qui devraient pouvoir capter une partie de cette demande dans la continuité des dernières années. L'impact attendu est positif sur la croissance et l'emploi.

²³⁵ *The Fertile Market of Sterile Injectables*, par CPhlPharma, 2015.

²³⁶ Ibid.

²³⁷ *Bio-CMO sector to grow over 40% on Big Biopharma's burgeoning pipelines*, par Dan Stanton, biopharma-reporter, 24/04/2015.

²³⁸ *Perspectives favorables pour les acteurs de la chimie fine*, IndustriePharma n°82, septembre 2014.

²³⁹ *La production pharmaceutique en France*, Colloque Leem – Usine Nouvelle, 2012.

²⁴⁰ *The Future of Contract Services*, par Agnes Shanley, *Pharmaceutical Technology*, Volume 39, février 2015.

⇒ **Hypothèse n°6 : En France, la production d'API pour tiers est structurée de manière indépendante à la formulation sur les segments où une intégration serait pertinente.**

Granulométrie : production

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : les activités de production de principes actifs (chimie) et de production pour tiers de médicaments (santé) sont historiquement séparées en France, contrairement à d'autres pays comme la Chine ou l'Allemagne. Si des rapprochements peuvent être envisagés d'ici 2025 (partenariats stratégiques, communication commune, etc.), le montage d'une filière véritablement intégrée paraît plus difficile.

Impact attendu sur les activités étudiées : l'impact anticipé de cette « bipolarisation » de la production pour tiers est négatif. Il paraît en effet en décalage avec les attentes des laboratoires pharmaceutiques pour une offre intégrée, de la recherche des matières premières au conditionnement des médicaments. Ce décalage pourrait jouer défavorablement sur la compétitivité des producteurs français par rapport à leurs concurrents européens ou asiatiques.

⇒ **Hypothèse n°7 : Les laboratoires pharmaceutiques cèdent certains de leurs sites de production en France.**

Granulométrie : production

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : le désengagement de la production des laboratoires pharmaceutiques devrait se traduire par la fermeture de plusieurs sites en France à dix ans. L'ampleur exacte du phénomène s'avère toutefois difficile à appréhender.

Impact attendu sur les activités étudiées : il s'avère difficilement mesurable, dans la mesure où la reprise des sites par des producteurs pour tiers de médicaments n'est pas garantie. Les reprises devraient s'effectuer au cas par cas sur la base de plusieurs facteurs complémentaires, notamment les suivants :

- modernité des installations ;
- adéquation entre les ressources sur le site et les besoins des producteurs pour tiers de médicaments (qu'ils soient français ou non) ;
- appui apporté par les pouvoirs publics.

⇒ **Hypothèse n°8 : Les entreprises se concentrent au niveau international.**

Granulométrie : production pour tiers.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : Au niveau international, des mouvements de concentration peuvent être constatés tant au niveau des principes actifs que de la production pour tiers de médicament. Le média spécialisé dans la production pour tiers PharmTech évaluait ainsi à 18 le nombre d'acquisitions de sous-traitants produisant un seul médicament par un autre sous-traitant entre août 2012 et août 2015²⁴¹. Cette stratégie d'acquisition est motivée par le besoin de proposer une offre diversifiée, de réaliser des économies d'échelle et/ou de proposer des offres de niche pour se différencier de la concurrence. Il constitue également une réponse à la demande des laboratoires pharmaceutiques pour des offres intégrées, tant au niveau des services proposés que des produits ou des pays de production.

Impact attendu sur les activités étudiées : un impact négatif sur l'emploi en France est attendu, partant de l'hypothèse que les concentrations donnent lieu à des politiques de rationalisation et mutualisation des effectifs. En revanche, les concentrations pourraient avoir un impact positif sur le chiffre d'affaires des entreprises concernées (renforcement de leur solidité financière, atteinte d'une taille critique permettant la conquête de nouveaux marchés, possibilité de capter de nouvelles clientèles, etc.).

²⁴¹ *What's Next for the CMO Industry ?*, par Jim Miller, PharmTech, 01/08/2015.

Hypothèses structurantes en lien avec les pouvoirs publics

Deux hypothèses sont identifiées, avec là encore un impact différent sur la production pour tiers.

⇒ **Hypothèse n°9 : Les législations HQSE se sont rapprochées entre les pays occidentaux et les pays de production à bas coût.**

Granulométrie : économie.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : les réglementations encadrant les pratiques et la qualité de la production pharmaceutique se sont renforcées ces dernières années tant au niveau européen (REACH, 2007 ; etc.) qu'américain (*Drug Quality and Security Act*, 2013 ; GDUFA, 2012 ; etc.)²⁴². Cette tendance devrait se poursuivre avec notamment un encadrement plus fort sur le plan de la traçabilité des produits, dans le cadre de la sérialisation. Mais la progression réglementaire la plus forte est attendue dans les pays de production à bas coût, dont la compétitivité coût bénéficie d'une réglementation moins forte sur les aspects HQSE. À titre d'exemple, une loi sur la protection de l'Environnement est rentrée en application en janvier 2015 en Chine, qui renforce considérablement les sanctions et leur application par les industriels. L'harmonisation des normes pourrait être plus lente avec l'Inde, moins encline actuellement à durcir ses normes HQSE par rapport à la Chine. Les législations pourraient ainsi se rapprocher au niveau mondial.

Impact attendu sur les activités étudiées : cet impact devrait être positif tant pour la production de principes actifs que pour la production pour tiers de médicament. Le rapprochement des normes HQSE pourra contribuer à rééquilibrer le jeu concurrentiel en fixant les mêmes contraintes pour tous les industriels.

⇒ **Hypothèse n°10 : Les prix des médicaments remboursés continuent à diminuer en France.**

Granulométrie : santé.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2016, adopté en novembre 2015, prévoit 550 M€ d'économies directes portées par la baisse du prix des médicaments. Il confirme en cela la politique suivie par les pouvoirs publics en matière de fixation et de prix et visant une réduction du déficit du système de soins. Cette orientation devrait se poursuivre à horizon 2025²⁴³.

Impact attendu sur les activités étudiées : représentant 85 % des médicaments distribués en officine en France, les médicaments remboursés constituent l'essentiel du chiffre d'affaires des producteurs pour tiers de médicaments. De ce fait, la diminution du prix de ces médicaments pourrait renforcer les pressions à la baisse qu'ils connaissent sur leurs propres prix, décrites dans le diagnostic de l'activité – pour rappel, la production pour tiers de médicaments est le maillon prioritaire de la chaîne de production sur lequel les laboratoires agissent pour diminuer le coût industriel du médicament. Les répercussions pourraient être donc fortes sur le chiffre d'affaires et l'emploi.

En revanche, il devrait être faible sur la production de principes actifs. Pour rappel, les laboratoires pharmaceutiques seraient en effet moins enclins à répercuter la nécessité de diminuer leur coût de sortie sur cette activité par rapport à la production pour tiers de médicaments. Plusieurs raisons expliquent cela : caractère stratégique en termes de qualité et santé publique des principes actifs, marges d'optimisation plus réduites étant donné la part faible que représente la production de principes actifs par rapport à la formulation, etc.

Hypothèses structurantes en lien avec l'innovation

Trois grandes orientations ressortent à 2025 en termes d'innovation, avec un impact variable.

⇒ **Hypothèse n°11 : Les nouveaux médicaments entraînent une complexité d'analyse plus grande.**

Granulométrie : santé.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

²⁴² Il convient de préciser que les mesures d'encadrement réglementaire ne concernent pas toujours spécifiquement la production pharmaceutique (ex : REACH, applicable à toutes les substances chimiques).

²⁴³ *La santé en 2030*, par Asterès, 2015.

Rationnel : les médicaments mis aujourd'hui sur le marché gagnent en complexité, augmentant les exigences des analyses. Ce facteur est couplé avec une attente toujours plus grande des autorités sanitaires en matière de précision des données. La pharmacocinétique (devenir de la substance active dans le médicament, ou biodisponibilité) constitue par exemple un champ en perfectionnement²⁴⁴. L'émergence de la thérapie génique, l'amplification des thérapies cellulaires et des médicaments basés sur les nanotechnologies pourraient renforcer cette tendance et poser de nouvelles problématiques en matière d'analyse.

Impact attendu sur les activités étudiées : il pourrait être positif pour le chiffre d'affaires et l'emploi des producteurs pour tiers français, à deux titres :

- cette complexité renforce les besoins des laboratoires pour des services analytiques lors des phases cliniques en amont de la production industrielle, services actuellement proposés par une majorité de producteurs français pour tiers ;
- elle présente une opportunité de se différencier de la concurrence « par les coûts » des pays asiatiques et d'Europe de l'Est.

⇒ **Hypothèse n°12 : La fabrication additive commence à être utilisée sur certains sites pour de petites séries.**

Granulométrie : production.

Activités concernées : production de principes actifs pour tiers et production pour tiers de médicament.

Rationnel : les premiers tests d'impression 3D pour des médicaments ont été conduits au début des années 2010. En 2015, une étape supplémentaire a été franchie avec l'approbation par la FDA du premier traitement issu de la fabrication 3D (Spritam – Aprelia Pharmaceuticals). Les dix prochaines années devraient voir la poursuite de recherches sur la 3D et la 4D²⁴⁵ dans le cadre notamment de productions biologiques. On peut également attendre une utilisation à l'échelle industrielle mais pour de petites séries, par exemple pour la fabrication de traitements contre les maladies orphelines.

Impact attendu sur les activités étudiées : si la fabrication additive doit être encore peu utilisée à horizon 2025 dans la production de principes actifs et la production pour tiers de médicaments en France, un impact négatif pourrait être attendu en termes d'emplois. Si cette technologie nécessite le recrutement de nouvelles compétences, elle pourrait se substituer au personnel technique de certaines lignes de production. L'impact pourrait néanmoins être positif en termes de chiffre d'affaires, permettant aux producteurs pour tiers de capter des productions en petite série à haute valeur ajoutée.

⇒ **Hypothèse n°13 : Le portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments français reste mature.**

Granulométrie : production pour tiers.

Activités concernées : production pour tiers de médicament.

Rationnel : le portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments est actuellement composé de produits matures, généralement supérieurs à 18 ans d'existence. Cette situation ne devrait pas singulièrement évoluer si aucune démarche n'est prise pour capter la production des nouveaux médicaments qui seront mis sur le marché (225 nouvelles molécules attendues entre 2016 et 2020²⁴⁶).

Impact attendu sur les activités étudiées : gagnant en maturité, les produits des producteurs pour tiers de médicaments sont amenés à perdre progressivement en valeur, voire à perdre leur brevet pour certaines d'entre eux, menaçant leur production. Un impact négatif est donc attendu sur l'emploi et le chiffre d'affaires.

⇒ **Hypothèse n°14 : La sérialisation menace les petites entreprises de la production pour tiers de médicament.**

Granulométrie : production pour tiers.

Activités concernées : production pour tiers de médicament.

Rationnel : la sérialisation demande l'acquisition d'installations et de compétences spécifiques qui représentent un coût d'investissement important. Si les grandes entreprises se sont déjà préparées pour préparer cette

²⁴⁴ *The Future of Contract Services*, par Agnes Shanley, *Pharmaceutical Technology*, Volume 39, février 2015.

²⁴⁵ *Visions for the Future of Biopharma Manufacturing*, par Randi Hernandez, *Pharmaceutical Technology*, Volume 40, mai 2016.

²⁴⁶ *Etude Intelligence.360*, par ImsHealth, 2016.

échéance d'ici 2019, elle devrait être difficilement supportable par les petits producteurs pour tiers de médicaments.

Impact attendu sur les activités étudiées : l'impact attendu est fort en termes d'emplois et de croissance. La sérialisation pourrait en effet entraîner la fermeture de certains sites dans l'incapacité de proposer à leurs clients des systèmes de sérialisation performants faute de disposer des capacités d'investissement nécessaires.

En résumé (cf. tableau ci-dessous), les quatorze hypothèses structurantes auront donc un impact variable sur les activités étudiées. Le marché devrait évoluer favorablement pour la production pour tiers à 2025 au niveau mondial. Dans les autres champs, plusieurs évolutions jouent également favorablement comme le rapprochement des réglementations HQSE au niveau mondial ou le désengagement des laboratoires pharmaceutiques de la production pharmaceutique. D'autres devraient avoir un impact plus mitigé voire négatif, comme la bipolarisation des activités de production sur la chaîne de valeur en France ou la baisse des prix des médicaments.

Sur la base des éléments d'argumentation apportés ci-dessus, les impacts attendus sur le chiffre d'affaires et l'emploi des hypothèses structurantes pour chacune des activités sont donc les suivants :

Tableau 11 – Résumé des impacts attendus sur la production pour tiers en France des hypothèses structurantes du scénario tendanciel (source : Alcimed)

Champs	Hypothèses	Impact sur la production de principes actifs pour tiers	Impact sur la production pour tiers de médicament
Marché	Les écarts de salaires entre les pays émergents et la France se sont considérablement réduits.	+	+
	Le marché des vaccins continue de croître très rapidement.	+	+
	Les marchés de l'injectable et des médicaments autoadministrés commencent à représenter des potentiels conséquents.	Neutre	+
	La demande des laboratoires pharmaceutiques pour des produits avec des modalités de production spécifiques progresse.	+	+
Filière	Les laboratoires se concentrent sur les étapes de R & D et de <i>marketing</i> de la chaîne de valeur.	+	+
	En France, la production d'API pour tiers est structurée de manière indépendante à la production de médicaments.	-	-
	Les laboratoires pharmaceutiques cèdent certains de leurs sites de production en France.	Neutre	+/-
	Les entreprises se concentrent au niveau international.	+/-	+/-
Pouvoirs publics	Les législations HQSE se sont rapprochées entre les pays occidentaux et les pays de production à bas coût.	+	+
	Les prix des médicaments remboursés continuent à diminuer en France.	-	-
Innovation	Les nouveaux médicaments entraînent une complexité d'analyse plus grande.	+	+
	La fabrication additive commence à être utilisée sur certains sites pour de petites séries.	+/-	+/-

	Le portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments français reste mature.	Neutre	-
	La sérialisation menace les petites entreprises de la production pour tiers de médicaments.	Neutre	-

Précision : chacune de ces hypothèses s'est vue attribuer un indicateur d'impact sur le chiffre d'affaires et l'emploi pour chacune des activités. Des indicateurs positifs entraînent un impact positif (+). Des indicateurs négatifs entraînent un impact négatif (-). Des indicateurs neutres ou opposés pour l'emploi et le chiffre d'affaires entraînent un impact mitigé (+/-).

L'agrégation des indicateurs des hypothèses structurantes avec ceux des d'hypothèses « mineures », listées ci-dessous, a permis d'aboutir aux résultats présentés dans le tableau 10.

Hypothèses mineures

La construction du scénario tendanciel n'est pas limitée aux quatorze hypothèses structurantes ci-dessous. Elle est également fondée sur vingt cinq hypothèses qualifiées de « mineures ». Ces hypothèses ont reçu un indicateur d'impact plus faible (- 1,0 ou + 1 sur une échelle de - 3 à + 3) sur le chiffre d'affaires et l'emploi de la production pour tiers par rapport aux hypothèses structurantes.

Fondées sur les travaux existants de prospective, ces hypothèses sont les suivantes :

Hypothèses mineures en lien avec le marché

- La demande en sous-traitance est forte dans les pays émergents, générée notamment par des filiales de grands laboratoires internationaux.
- Les producteurs français de principes actifs pour tiers continuent d'importer majoritairement les intermédiaires de leur production depuis l'Asie.
- Les principaux laboratoires pharmaceutiques produisent également pour tiers pour améliorer le taux d'exploitation de leur outil de production.
- La production de bio-similaires est captée en grande partie par la Chine et l'Inde, qui ont développé depuis 15 ans des capacités dans ce domaine.
- La demande des laboratoires s'oriente vers des fournisseurs en capacité de proposer des solutions innovantes en termes de solubilité (70 % des molécules dans le pipeline des laboratoires pharmaceutiques en 2015 rencontrent de tels problèmes).
- Les producteurs chinois, indiens, brésiliens et russes se sont retournés vers leur marché intérieur sous l'effet de politiques protectionnistes, limitant les potentiels de marché pour les producteurs étrangers.
- Les maladies dites « industrielles » (obésité, etc.) se sont fortement amplifiées et dépassent par leur importance les maladies épidémiologiques.
- Les laboratoires pharmaceutiques repositionnent de plus en plus fréquemment des molécules dans le cadre notamment du traitement de maladies orphelines.
- Les biotechs représentent une demande forte pour des prestations d'appui dès les phases amont du développement.

Hypothèses mineures en lien avec la filière

- Au niveau mondial, la tendance est à une intégration de la production d'API au sein des activités aval de la filière (formulation, conditionnement).
- Les grands producteurs pour tiers sont en capacité de fournir rapidement et efficacement plusieurs marchés, avec des contraintes parfois très différentes.
- Les grands laboratoires se concentrent sur leurs aires thérapeutiques d'expertise.
- Ils sont demandeurs d'offres intégrées PAP/médicament pour contrôler davantage la traçabilité et la qualité des produits, tout en concentrant leurs fournisseurs, ce qui entraîne des rapprochements de plus

en plus fréquents entre les producteurs d'API et les producteurs pour tiers de médicaments y compris en France.

- De véritables partenariats stratégiques de production sont noués entre les laboratoires et des grands groupes de sous-traitance, en capacité de fournir plusieurs produits sur plusieurs années à une échelle internationale.
- Les activités de production de médicaments et de dispositifs médicaux sont davantage intégrées en France et dans le monde pour produire des médicaments avec davantage d'efficacité.

Hypothèses mineures en lien avec les pouvoirs publics

- Les réglementations qualité se sont durcies dans les pays occidentaux et sont appliquées à tous les intermédiaires de la production.
- La qualité des médicaments est davantage contrôlée par les agences de santé.
- L'amplification de ruptures de stock de médicaments de base (multiplication par dix entre 2008 et 2015) incite les pouvoirs publics de nombreux pays, y compris la France, à lancé des plans successifs de sécurité sanitaire.

Hypothèses mineures en lien avec l'innovation

- La sous-traitance dans les bio-similaires s'est rapidement développée, concentrée toujours sur les anticorps monoclonaux.
- Les sites de production de principes actifs pour tiers sont de plus en plus nombreux à être équipés de technologies de production en continu.
- Les fournisseurs proposent tous des services complémentaires, la différenciation se faisant à ce niveau sur les compétences analytiques et en gestion de projet ainsi que dans la capacité à passer d'une échelle clinique à une échelle industrielle.
- Les thérapies ciblées gagnent en importance dans le cadre du développement de la médecine personnalisée, même si elles restent largement minoritaires.
- Les médicaments basés sur les nanotechnologies (49 produits avec AMM en 2014) commencent également à se développer, plus efficaces que les médicaments traditionnels, donc nécessitant des quantités de substance active plus faibles.
- Les thérapies géniques (développées en 2015 à 65 % pour la cancérologie) et les thérapies cellulaires commencent à émerger sur le marché mais restent très coûteuses.
- La télémédecine s'est démocratisée.

Résumé des impacts pour les quatre champs d'hypothèses

Au global, les évolutions attendues à 2025 au niveau du marché, des politiques publiques et de l'innovation devraient jouer favorablement sur les parts de marché et le chiffre d'affaires des producteurs pour tiers de principes actifs sur le territoire français. En revanche, les évolutions au niveau de la filière pourraient ralentir la conquête de nouvelles parts de marché. Au niveau de l'emploi, l'impact devrait être mitigé pour les quatre champs étudiés.

Le tableau ci-dessous résume ces impacts pour la production de principes actifs pour tiers :

Tableau 12 – Résumé des impacts attendus sur la production de principes actifs pour tiers en France pour les différents champs d'hypothèses (source : Alcimed)

Champs	Emploi	Chiffre d'affaires
Marché	+/-	+
Filière	-	+
Pouvoirs publics	+/-	+
Innovation	+/-	+

Précision : ces impacts ont été établis en agréant les indicateurs d'impact de l'ensemble des hypothèses (structurantes et mineures) du scénario tendanciel en lien avec la production pour tiers de principes actifs. Par rapport au tableau 11, les indicateurs des hypothèses mineures ont donc été ajoutés.

Pour rappel, chacune de ces hypothèses s'est vue attribuer un indicateur d'impact sur le chiffre d'affaires et l'emploi pour chacune des activités. Des indicateurs positifs entraînent un impact positif (+). Des indicateurs négatifs entraînent un impact négatif (-). Des indicateurs neutres ou opposés pour l'emploi et le chiffre d'affaires entraînent un impact mitigé (+/-).

Les évolutions attendues à 2025 devraient être globalement moins favorables aux producteurs pour tiers de médicaments français. En effet, les évolutions de marché – caractérisée par une augmentation du marché potentiel mais une intensification de la concurrence – pourraient jouer en défaveur des parts de marché et de l'emploi. C'est également le cas de l'innovation (maturité du portefeuille, sérialisation). L'emploi pourrait être affecté sur l'ensemble des champs.

Tableau 13 – Résumé des impacts attendus sur la production pour tiers de médicaments pour les différents champs (source : Alcimed)

Champs	Emploi	Chiffre d'affaires
Marché	+/-	+
Filière	-	++
Pouvoirs publics	+/-	+
Innovation	-	+/-

Précision : ces impacts ont été établis en agréant les impacts de l'ensemble des hypothèses (structurantes et mineures) du scénario tendanciel en lien avec la production pour tiers de médicaments. Par rapport au tableau 11, les indicateurs des hypothèses mineures ont donc été ajoutés.

Pour rappel, chacune de ces hypothèses s'est vue attribuer un indicateur d'impact sur le chiffre d'affaires et l'emploi pour chacune des activités. Des indicateurs positifs entraînent un impact positif (+). Des indicateurs négatifs entraînent un impact négatif (-). Des indicateurs neutres ou opposés pour l'emploi et le chiffre d'affaires entraînent un impact mitigé (+/-).

Description du scénario optimiste

Le scénario optimiste représente une situation théorique dans laquelle la production pour tiers s'avère compétitive sur le plan international, se traduisant par des indicateurs économiques « au vert » en termes d'emploi et de chiffre d'affaires. Pour rappel, il n'a pas vocation à préfigurer l'avenir du secteur, mais bien un avenir possible parmi d'autres.

Comme le scénario tendanciel, il est construit sur la base d'une série d'hypothèses avec un impact plus ou moins fort sur l'emploi et le chiffre d'affaires. Ces hypothèses ont été identifiées directement avec les industriels, les membres du Comité de pilotage de l'étude et de recherches bibliographiques complémentaires.

Que se passerait-il dans un scénario optimiste pour la production pour tiers de principes actifs ?

En 2025, dans la continuité des mouvements de relocalisation depuis l'Asie amorcés à l'orée des années 2010, les laboratoires pharmaceutiques privilégient les **critères de qualité et réactivité** lors du *sourcing* de principes actifs. Ce choix les oriente vers des fabricants européens et américains. Cette configuration du marché permet d'éviter une « guerre par les prix » parmi les fabricants, qui **réussissent ainsi à dégager des marges suffisantes pour investir**, moderniser leur outil de production et tirer la qualité des produits vers le haut.

En parallèle, les réglementations HQSE se sont **harmonisées** au niveau mondial. Les pays à bas coût, en particulier asiatiques, sont ainsi soumis aux mêmes normes que les pays occidentaux. Plus encore, l'application de ces normes est étroitement contrôlée par les agences sanitaires disposant de moyens adéquats pour intensifier leurs inspections au niveau international. Ce contrôle porte également sur la contrefaçon, strictement surveillée. Grâce à cette harmonisation réglementaire, le jeu concurrentiel entre les fabricants se fait donc **essentiellement sur la qualité des produits et de l'accompagnement client**, et non plus sur le prix.

À ce titre, les producteurs français proposent une **offre de qualité, diversifiée en termes de molécules et « sur-mesure »** (compréhension fine des besoins techniques des clients, développements cliniques complexes, codéveloppement de procédés d'industrialisation, services analytiques et réglementaires, etc.). Ils s'adossent pour cela sur un outil de production **flexible**, aux **meilleurs standards technologiques**, un réseau **d'ETI solides** et une **visibilité très forte à l'international**. Leur clientèle est mondiale, incluant les pays émergents comme la Chine.

Que se passerait-il dans un scénario optimiste pour la production pour tiers de médicaments ?

En 2025, les producteurs pour tiers de médicaments disposent de **capacités d'investissement suffisantes pour moderniser leurs usines, reprendre et moderniser les sites cédés par les laboratoires pharmaceutiques en France et acquérir des sites à l'étranger pour aller capter les marchés locaux**.

Cette performance est permise par des **évolutions réglementaires et juridiques**. D'une part, la fixation des prix des médicaments remboursés en France tient compte des **contraintes d'investissement des industriels**, limitant les pressions à la baisse sur les laboratoires pharmaceutiques et par répercussions sur leurs sous-traitants. D'autre part, des **mécanismes performants et fluides (exception Bolar efficace, incitations fiscales rendant attractive le développement et le passage à l'échelle industrielle de nouveaux médicaments)** permettent de simplifier la production de nouveaux principes et nouveaux génériques pour les producteurs pour tiers de médicaments français, qui peuvent ainsi capter plus facilement de nouvelles productions diminuant la maturité de leur portefeuille.

La bonne compétitivité des producteurs pour tiers de médicaments s'appuie également sur un **outil de production flexible** et une **offre intégrée** (services analytiques, développement clinique, etc.), permettant de répondre à des demandes très variées des laboratoires avec des prix compétitifs. L'activité des producteurs pour tiers de médicaments progresse à l'international, où leur expertise est reconnue, même si le **marché national**, dynamique au niveau de la recherche de nouveaux médicaments, représente encore leur première clientèle.

Quelles sont les hypothèses qui font « basculer » dans un scénario optimiste ?

Des différences sensibles peuvent être constatées dans la structure des deux scénarios, dans deux champs pourtant importants pour les deux activités étudiées :

- **Hypothèses en lien avec le marché** : pour les principes actifs, la principale hypothèse favorable porte sur une orientation définitive vers la qualité des attentes du marché, reléguant le critère prix « au second plan ». À l'inverse, la compétitivité des producteurs pour tiers de médicaments se joue encore sur leur capacité à proposer des prix compétitifs. Deux explications peuvent être apportées. D'une part, les laboratoires pharmaceutiques sont prêts à consentir des hausses de prix plus fortes lors de leurs achats de leurs principes actifs, étant donné l'importance d'une qualité irréprochable à ce niveau et la part faible qu'ils représentent dans le coût total du médicament. D'autre part, leur positionnement majoritairement orienté vers les formes sèches orales, autrement dit des produits avec une technicité plutôt faible par rapport à d'autres formes galéniques, leur laisse peu de marges de différenciation vis-à-vis de leurs concurrents sur la qualité des produits. De ce fait, le facteur prix reste clé ;
- **Hypothèses en lien avec la réglementation** : pour les principes actifs, elles concernent des démarches prises au niveau mondial (harmonisation des normes HQSE, contrôles, etc.) quand les mesures relatives à la production pour tiers de médicaments portent sur le marché français (fixation du prix du médicament, encadrement de la production de nouveaux médicaments, etc.). Cela peut être expliqué par des modèles d'exportation très différents, la production pour tiers de médicaments étant bien davantage orientée vers le marché français.

Ces hypothèses contribuent fortement à passer du scénario tendanciel au scénario optimiste. Des hypothèses communes aux deux activités orientent également vers ce scénario sur les deux champs restants :

- **Hypothèses en lien avec la filière** : l'outil de production est suffisamment diversifié et flexible pour répondre à des demandes de plus en plus spécifiques des laboratoires pharmaceutiques. Ces derniers peuvent être accompagnés à toutes les étapes de la chaîne de valeur, sur une diversité de produits jusqu'à des prestations complexes et « sur mesure ». Par ailleurs, l'offre française est visible et lisible au niveau international et sa qualité reconnue ;
- **Hypothèses en lien avec l'innovation** : les sites de production disposent des technologies les plus avancées. Cette caractéristique constitue en effet un prérequis important pour conserver une productivité et une qualité de la production nécessaires pour rester compétitif vis-à-vis de la concurrence internationale.

Pour conduire les activités étudiées vers ce scénario optimiste, les principaux leviers seront donc différents selon les activités en matière d'évolutions de marché et de politiques publiques. Ils seront toutefois communs dans les champs filière et innovation.

Liste des hypothèses retenues pour la construction du scénario optimiste

Au total, trente hypothèses ont été définies avec des impacts différents sur le marché, les parts de marché, l'emploi et le chiffre d'affaires des producteurs pour tiers.

Hypothèses structurantes en lien avec le marché

- Qualité et réactivité sont des critères de choix d'un fournisseur plus déterminants que le prix pour les clients lors du *sourcing* de principes actifs.
- Les producteurs français vendent des principes actifs partout dans le monde, y compris sur les marchés émergents.
- L'outil de production est spécialisé pour partie dans les dernières étapes de la production d'un principe actif, étapes à forte valeur ajoutée.
- Les prix des producteurs pour tiers de médicaments sont compétitifs à l'international, y compris par rapport aux pays émergents.
- Les médicaments sont vendus à un prix en France permettant aux producteurs pour tiers de médicaments de converser les marges nécessaires à l'investissement dans leur outil productif.
- La production française n'est pas spécialisée sur un nombre limité de références et propose une diversité de produits.
- L'outil de production en France est suffisamment diversifié et flexible pour capter la multiplicité des demandes des laboratoires.

Hypothèses structurantes en lien avec la filière

- La production de principes actifs pour tiers s'appuie en France sur un réseau d'ETI solides.
- Les producteurs de principes actifs sont en capacité de contrôler la qualité des intermédiaires qu'ils utilisent et d'ainsi rassurer leurs clients.
- Les grands producteurs pour tiers de médicaments français disposent de sites à l'étranger leur permettant de répondre à des demandes multimarchés des laboratoires pharmaceutiques.
- Ils disposent également des capacités d'investissement nécessaires pour reprendre les usines vendues par les laboratoires pharmaceutiques en France.
- Les producteurs pour tiers proposent des offres intégrées principes actifs/médicaments.
- La qualité de la production française est connue et reconnue mondialement.
- Les producteurs sont organisés de manière à défendre efficacement leurs intérêts à l'international.
- La communication de la production pharmaceutique française est pensée dans une optique filière.
- La filière attire les talents et recrute avec facilité.

Hypothèses structurantes en lien avec les pouvoirs publics

- Les réglementations HQSE réglementant la production de principes actifs sont harmonisées au niveau monde, garantissant des conditions de qualité minimales pour tous.
- Les règles de propriété intellectuelle sont étroitement contrôlées en Inde et en Chine pour sécuriser la production de nouvelles molécules.
- Les producteurs pour tiers ont une bonne compréhension uniforme et claire des nouvelles réglementations.
- Les données d'inspection des sites de production sont partagées au niveau international, facilitant le contrôle de produits importés.
- Le parcours réglementaire est fluide et rapide pour la mise sur le marché de nouveaux médicaments.
- La fabrication de nouveaux génériques est facilitée sur le plan réglementaire.
- La production de médicaments est considérée comme stratégique par les pouvoirs publics dans une optique de sécurité sanitaire.

Hypothèses structurantes en lien avec l'innovation

- La recherche en matière de nouveaux principes est dynamique en France, se traduisant par un nombre de brevets élevé.
- Un tissu de petits laboratoires génère une demande dynamique en France pour du développement à façon de nouveaux médicaments auprès des producteurs pour tiers.
- Les producteurs pour tiers nouent des collaborations avec des sous-traitants en développement dans l'optique de proposer des offres intégrées.
- Les producteurs pour tiers de médicaments français captent la production de nouveaux médicaments et nouveaux génériques à forte valeur ajoutée, permettant de diminuer la maturité de leur portefeuille.
- Les producteurs pour tiers de médicaments proposent une offre intégrant des services complémentaires sur la partie développement.
- Les producteurs français pour tiers proposent à leurs clients un suivi en direct de la fabrication leur permettant de connaître les délais de production et les rassurant sur la qualité.
- Les producteurs disposent d'un outillage technologique aux meilleurs standards internationaux.

Description du scénario pessimiste

Le scénario pessimiste présente une situation théorique dans laquelle la compétitivité de la production française pour tiers a chuté en 2025, se traduisant par une destruction rapide d'emplois et

d'activités. Pour rappel, il n'a pas vocation à préfigurer l'avenir du secteur, mais bien un avenir possible parmi d'autres.

Comme le scénario optimiste, il vise à comprendre les **mécanismes sous-jacents à cette situation défavorable**, de manière à mettre en lumière des leviers sur lesquels agir pour les corriger. Ces mécanismes ont été identifiés sur la base d'échanges avec les industriels, le Comité de Pilotage de l'étude et une analyse de la bibliographie existante.

Que se passerait-il dans un scénario pessimiste pour la production pour tiers de principes actifs ?

En 2025, la **délocalisation de la production des principes actifs** vers les pays asiatiques s'est considérablement accélérée, y compris de la production de nouvelles molécules. Elle entraîne sur le territoire français la **fermeture de nombreux sites de production**, plusieurs entreprises historiques devant « mettre la clef sous la porte ».

Cette dynamique de délocalisation est motivée par plusieurs facteurs. Les pays émergents sont parvenus à **mettre leurs usines au niveau technique des sites français en termes de productivité, réactivité, flexibilité et qualité**. Cette mise à niveau a été facilitée par une absence d'investissement de modernisation en France, notamment dans des technologies-clés pour la chimie pharmaceutique (exemple : chimie en continu). Les budgets d'investissement ont dû être fléchés vers la mise en conformité à un **cadre réglementaire et normatif toujours plus strict** en Europe et en France. Avec la montée en gamme des pays asiatiques, le **prix** peut constituer alors le critère de choix n°1 des laboratoires pharmaceutiques lors de leurs achats de principes actifs. Ils se tournent naturellement vers l'Inde ou la Chine, qui proposent un prix encore **légèrement inférieur** aux pays occidentaux malgré la réduction des écarts de salaire et le durcissement de leurs réglementations HQSE.

Par ailleurs, l'affaiblissement des contrôles de qualité à l'étranger ne permet pas de vérifier que les standards fixés par les cadres réglementaires sont effectivement respectés dans les pays émergents. Enfin, un système de formation initiale peu attractif ne permet pas de retenir les talents sur le territoire.

Que se passerait-il dans un scénario pessimiste pour la production pour tiers de médicaments ?

En 2025, de nombreux producteurs pour tiers de médicaments français **disparaissent** tandis que **les sites cédés par les laboratoires pharmaceutiques sur le territoire ne trouvent pas de repreneurs**. Cette situation résulte de trois dynamiques qui impactent fortement la compétitivité de fabricants.

D'une part, la **concurrence internationale** s'est considérablement intensifiée au niveau mondial, progressant plus rapidement que la demande en production pour tiers de médicaments. De cette manière, les prix sont tirés vers le bas par les laboratoires pharmaceutiques, qui répercutent également sur leurs sous-traitants les baisses de prix du médicament en France et sur les principaux marchés occidentaux. D'autre part, une **inflation réglementaire** en France impose des standards HQSE toujours plus élevés par rapport aux pays concurrents, tirant les coûts de production vers le haut. Enfin, **une R & D faible** au niveau national et une **activité restreinte à l'international** (absence de stratégie commune à l'export, forces commerciales insuffisantes dans les entreprises, politiques protectionnistes diminuant les débouchés dans certains pays, etc.) limitent le marché potentiel tant au niveau intérieur qu'extérieur.

Les producteurs pour tiers de médicaments ne disposent ainsi pas des **capacités d'investissement nécessaires** pour moderniser leur outil de production, développer leur activité et capter la production de nouveaux médicaments.

Quelles sont les hypothèses qui font « basculer » dans un scénario pessimiste ?

La mécanique entraînant un basculement vers le scénario pessimiste est relativement similaire dans les deux activités :

- **Un durcissement du cadre réglementaire et normatif au niveau européen et français bien plus fort que dans les pays concurrents**, en lien direct ou non avec la production pharmaceutique (normes qualité, traçabilité des produits mais aussi droit du travail, législations environnementales, etc.), concentrant les investissements des producteurs pour tiers ;

- En conséquence, des **marges insuffisantes pour moderniser l'outil productif** sur le plan technologique, lancer de nouvelles productions, de nouveaux services, etc. ;
- En guise de résultat, une **perte nette sur le plan de la compétitivité prix et hors prix** par rapport aux autres pays concurrents ne permettant pas de capter la production de nouvelles molécules/médicaments.

Première étape de cette mécanique, l'intervention des pouvoirs publics apparaît donc comme l'un des **paramètres clés faisant basculer dans le scénario négatif**. Par ailleurs, le tarissement du soutien public aujourd'hui accordé aux producteurs (CICE, aides régionales, etc.) ressort également comme une hypothèse avec un impact fort sur l'emploi et l'activité dans un scénario pessimiste.

Mais le champ des pouvoirs publics n'est pas le seul domaine structurant ce scénario. Deux hypothèses en lien avec la filière paraissent également importantes et orienteraient négativement la production pour tiers française à 2025 :

- Des **offres en France en décalage avec les attentes des laboratoires pharmaceutiques** (offres non intégrées entre les principes actifs et la production pour tiers de médicaments, absence de services réglementaires, etc.), incitant ces derniers à se tourner vers des pays concurrents ;
- Une **absence de communication unifiée de la production française pour tiers**, réduisant sa visibilité et limitant ses capacités de développement à l'export ;
- Une **formation et un recrutement ne permettant pas de maintenir les expertises nécessaires à un haut niveau de qualité en France**, se répercutant sur l'activité et limitant la captation de nouveaux marchés.

Liste des hypothèses retenues pour la construction du scénario pessimiste

Vingt hypothèses ont été définies pour construire le scénario pessimiste.

Hypothèses structurantes en lien avec le marché

- Le prix est le premier critère de choix des laboratoires pharmaceutiques pour la sélection de leurs fournisseurs de principes actifs.
- La production de principes actifs est concentrée dans les pays émergents (Asie, Chine) suite à une délocalisation massive de la production.
- Ces pays proposent un niveau de flexibilité, technicité et qualité au moins équivalent à la France.
- La concurrence exacerbée entre les producteurs pour tiers de médicaments tire les prix vers le bas.
- Les producteurs pour tiers de médicaments ne disposent pas des moyens financiers nécessaires pour reprendre les sites de production cédés par les laboratoires pharmaceutiques.
- La production de nouvelles molécules est captée par d'autres pays que la France.

Hypothèses structurantes en lien avec la filière

- Une concentration très rapide des producteurs pour tiers a entraîné une standardisation de l'offre, tant en termes de produits que de services proposés.
- Les producteurs pour tiers de médicaments français ne disposent pas des moyens de capter les marchés internationaux, notamment émergents (absence de sites à l'étranger, forces commerciales insuffisantes, etc.)
- La production pharmaceutique en France n'est pas suffisamment attractive pour retenir les talents et recruter du personnel compétent.
- La filière française n'a pas réussi à s'organiser de manière à défendre ensemble ses intérêts sur la scène internationale.

Hypothèses structurantes en lien avec les pouvoirs publics

- Les contrôles de la qualité des principes actifs réalisés en France et à l'étranger ont diminué faute de crédits suffisants.
- De nombreux pays représentant une forte demande en médicaments et sous-traitance (États-Unis, Russie, Algérie, etc.) ont renforcé leur politique protectionniste, limitant les débouchés pour les producteurs français pour tiers.
- Le durcissement du cadre réglementaire est tel au niveau français et européen qu'il mobilise l'ensemble des capacités d'investissement des producteurs pour tiers français.
- Les aides auxquelles peuvent souscrire les producteurs s'avèrent très complexes à appréhender en raison de l'absence d'un guichet unique centralisant les dispositifs européens, nationaux, régionaux, etc.
- Les dispositifs d'incitation fiscale CICE et CIR (Crédit d'impôt recherche) ont été supprimés.

Hypothèses structurantes en lien avec l'innovation

- L'absence d'investissements dans des technologies-clés pour la chimie pharmaceutique (chimie en continu notamment) nuit à la flexibilité/réactivité des producteurs de principes actifs.
- Les offres d'accompagnement pour le développement clinique ou l'appui réglementaire sont proposées par d'autres producteurs pour tiers de médicaments qu'en France.
- Les unités de production sur le territoire français disposent de technologies vieillissantes (vétusté des lignes de production, digitalisation absente, etc.).
- La R & D des laboratoires pharmaceutiques s'est considérablement affaiblie en France, avec des répercussions négatives sur la vitalité de la demande en production de nouveaux médicaments et des partenariats entre la recherche, le développement et la production.

* *

*

Enjeux et leviers d'action

Sur la base de l'ensemble des analyses conduites, du cadre de compétitivité des activités étudiées et de leurs forces et faiblesses, quatre enjeux de compétitivité ont été identifiés. À chacun de ces enjeux ont été associés des leviers possibles d'action, ressortant de l'analyse prospective. Ces leviers sont mis en œuvre dans le cadre des dix recommandations avancées dans la dernière partie de l'étude.

Enjeu n°1 : préserver les productions existantes

Environ 80 % de l'outil industriel des producteurs pour tiers de médicaments pour tiers français est dédié à des produits matures²⁴⁷, avec une prédominance des formes sèches ; les molécules issues de la synthèse chimique représentent encore plus de 75 % du chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs pour tiers. Si ces produits connaissent en volume une croissance stable et que la France est en bonne position par rapport à ses compétiteurs internationaux, leur production pour tiers est à risque. La concurrence internationale, venant en particulier les pays de production à bas coût, est forte. Les prix sont tirés vers le bas alors qu'en parallèle, les exigences réglementaires au niveau de la qualité et les normes hygiène sécurité environnement (HSE) nécessitent des investissements conséquents. À l'horizon 2025, il faut anticiper que type de production représentera encore une part significative de l'activité des producteurs pour tiers. Soutenir, ou *a minima* préserver ces productions existantes, constitue donc une condition pour ne pas dégrader la compétitivité actuelle des producteurs en France et poser des bases solides à de nouveaux développements.

En ce sens, six leviers peuvent être actionnés :

- ✓ **Accompagner l'adaptation des entreprises à la hausse des exigences au niveau de la qualité et des normes hygiène sécurité environnement.** Le durcissement des contraintes « qualité et HSE » s'accompagne d'une complexité croissante, dont la compréhension nécessite pour les entreprises de dédier des ressources financières et humaines au quotidien. C'est un enjeu particulièrement fort pour les plus petites d'entre elles qui sont moins en capacité de dégager des ressources.
- ✓ **Aligner les normes HSE en France au niveau de ses voisins européens.** Les industriels sur le territoire sont soumis à un cadre commun au niveau européen mais dans sa déclinaison, une inflation des normes est constatée en France. Elle constitue un facteur de complexité pour les producteurs pour tiers sur le territoire qui sont tenus de l'appliquer, mais également pour les laboratoires pharmaceutiques qui souhaiteraient ouvrir un site de production en France.
- ✓ **Renforcer les contrôles sur la qualité des médicaments et principes actifs à l'international.** Pour les pays asiatiques, l'application moins stricte des réglementations sur la qualité des médicaments constitue un facteur de compétitivité prix car elle permet de réduire les coûts de production et de mise en conformité. Des contrôles plus stricts obligeront les producteurs locaux à se conformer plus étroitement aux réglementations, permettant de rééquilibrer le jeu concurrentiel.
- ✓ **Faciliter l'accès des producteurs pour tiers aux aides.** Les industriels peuvent prétendre à une diversité d'aides pour appuyer leurs investissements ou se développer à l'export. Toutefois, ces aides sont attribuées à différentes échelles ce qui rend difficile leur identification et captation (Europe, France, régions, départements).
- ✓ **Tenir compte des contraintes industrielles dans la fixation et la révision des prix.** Les baisses et les révisions des prix des médicaments princeps et génériques en France et dans les autres pays où le prix du médicament est régulé nécessitent de la part des laboratoires pharmaceutiques une réduction des coûts. La production s'avère généralement le premier maillon impacté, et par « ricochet » les producteurs pour tiers (baisse de prix mettant en danger la pérennité de la production, perte de marchés au profit de producteurs en Europe de l'Est ou Asie). Il faut préciser que l'article 18 de l'accord-cadre signé par le CEPS et les industries du médicament à la fin décembre 2015 prévoit lors de la fixation et la révision des prix la possibilité de prendre en compte la conduite d'activités de R & D et de production réalisées au sein de l'Union européenne.
- ✓ **Faciliter le maintien des compétences au sein des entreprises.** Les industriels constatent un affaiblissement des compétences techniques. Celui-ci pose des difficultés de recrutement, particulièrement fortes hors des bassins d'emploi historiques de la chimie et de la production pharmaceutique. La disponibilité des compétences est pourtant un facteur important pour garantir aux laboratoires pharmaceutiques clients la qualité des prestations.

²⁴⁷ Pour rappel, les produits matures sont des médicaments dont le brevet est sur le point de tomber (ou déjà tombé) dans le domaine public.

Enjeu n°2 : capter de nouvelles productions

Pour rajeunir un portefeuille de la production pour tiers de médicaments tourné vers les produits matures, limiter les risques par la diversification et tirer pleinement profit de savoir-faire et atouts reconnus (qualité, flexibilité), les producteurs pour tiers doivent réussir à capter la production de nouveaux principes et génériques. Or, du point de vue du laboratoire pharmaceutique donneur d'ordre, qu'il soit français ou étranger, l'offre française manque de lisibilité et d'un cadre réglementaire plus incitatif.

Aussi, trois leviers pourraient être activés pour faciliter la captation de nouvelles productions :

- ✓ **Faciliter le transfert industriel en France d'un nouveau médicament.** Le producteur pour tiers qui accompagne un laboratoire pharmaceutique dès le développement de son produit se verra souvent confier la production industrielle par la suite (bonne connaissance du produit, etc.). En France, toutefois, les laboratoires sont peu incités à confier le passage à l'échelle industrielle de leurs produits en développement à des producteurs pour tiers étant donné que le CIR ne s'applique pas à l'ensemble des lots pilotes correspondants. Cet élément limite la demande sur le territoire. Or, le marché local constitue encore 80 % des ventes des producteurs pour tiers de médicaments pour tiers de moins de 500 ETP et entre 25 % et 50 % des sites de production de principes actifs de moins de 250 ETP.
- ✓ **Soutenir financièrement l'investissement productif.** Il est essentiel pour capter de nouvelles productions. Or, les investissements des producteurs pour tiers sont orientés en grande partie vers de la mise en conformité réglementaire. Un dispositif de soutien comme le suramortissement, effectif jusqu'en avril 2017, prend alors tout son sens. Son utilité est aujourd'hui reconnue par les entreprises.
- ✓ **Fluidifier sur le plan réglementaire la production de nouveaux génériques.** Amenés à tirer en partie la croissance mondiale, les génériques représentent des produits intéressants pour les producteurs pour tiers mais en France ils ne représentent encore que 5 à 10 % du portefeuille des producteurs pour tiers de médicaments et environ 50 % du portefeuille des producteurs de principes actifs pour tiers. La captation de la production de nouveaux génériques mis sur le marché est notamment limitée par une faible lisibilité de l'exception Bolar, qui encadre le lancement d'un nouveau générique sur le plan réglementaire.
- ✓ **Valoriser les capacités de production et les expertises de la France sur les segments attractifs.** La France dispose de capacités pour tiers sur tous les segments attractifs (molécules de haute activité, formes stériles, biotechnologies, formes semi-solides). Sur les biotechnologies, ces capacités sont toutefois peu visibles en France et à l'international, ce qui pousse les laboratoires pharmaceutiques à confier leur production à des producteurs d'autres pays.

Soutenir le développement pour tiers connaissant une forte demande et des capacités de production encore restreintes serait-il pertinent ? Cette question a été posée dans le cadre de l'atelier de travail réalisé en mai avec les producteurs pour tiers. Il s'avère qu'un tel projet pourrait être contre-productif. Une sous-capacité de l'outil industriel pour tiers ne signifie pas une sous-capacité de l'outil industriel au global. En effet, des capacités existent en propre. Si ces capacités venaient à être mobilisées demain pour des tiers, comme les groupes français Sanofi et Servier commencent à le faire, le surplus d'offre pourrait suffire à répondre à la demande aujourd'hui non satisfaite. Un soutien supplémentaire aux producteurs pour tiers renforçant encore l'offre pourrait alors potentiellement créer une situation de surcapacité déstabilisant le marché.

Ce constat peut notamment être appliqué à la production de molécules biologiques en France. Le territoire dispose d'un tissu riche d'installations dans les biotechnologies (sites de Sanofi Pasteur, centre de biotechnologies d'Huningue de Novartis, LFB, etc.), produisant pour bonne partie en propre et encore peu pour tiers.

Concentrée sur le second modèle, la présente étude ne permet pas d'apporter la visibilité nécessaire pour actionner des leviers dédiés spécifiquement aux biotechnologies. Néanmoins, il convient de souligner *a minima* que la compétitivité de la filière biotechnologies constitue un point critique pour la production et l'industrie pharmaceutique dans leur ensemble en France. Elle fait en effet face à des enjeux forts, comme l'amélioration de sa visibilité à l'international, la pérennisation de ses petites structures ou encore leur mise en réseau.

Enjeu n°3 : se développer à l'export

Des marges de progression à l'export sont encore disponibles pour les producteurs de principes actifs et surtout pour les producteurs pour tiers de médicaments encore tournés majoritairement vers la demande en France. Sur un marché international où la production pour tiers progresse, il est en effet important d'aller chercher des débouchés au-delà des frontières. Les producteurs pour tiers en France avec un chiffre d'affaires en croissance sont dynamiques à l'export. Avec plus de 25 Md€ en 2015, le premier marché pour la production pour tiers est outre-Atlantique. Les BRICS connaissent également une croissance prometteuse (autour de 10-15 % pour les ventes de médicaments), avec une offre locale ne couvrant souvent pas l'ensemble de la demande sur des produits comme les molécules de haute activité ou les injectables. Pour bénéficier de ces potentiels de marché, l'offre française est toutefois faiblement visible et lisible par rapport à un pays concurrent comme l'Allemagne.

Deux leviers pourraient permettre de développer l'export :

- ✓ **Accroître la visibilité de l'offre française à l'international.** La France dispose de capacités pour tiers sur l'ensemble des segments identifiés dans le cadre de l'étude. Toutefois, les producteurs pour tiers sont faiblement visibles sur les biotechnologies et dans des pays à fort potentiel comme la Chine. Renforcer cette visibilité permettrait de favoriser le choix de producteurs pour tiers en France par les laboratoires pharmaceutiques dans d'autres pays.
- ✓ **Améliorer la connaissance des marchés.** Les petits producteurs pour tiers disposent souvent de capacités trop restreintes pour mettre en place une veille des opportunités économiques. Par ailleurs, les procédures administratives nécessaires au développement sur un marché sont souvent longues et complexes, comme l'obtention d'une approbation de la FDA pour le marché américain et elles s'ajoutent sur des barrières à l'entrée fortes dans des pays à bons débouchés comme l'Algérie ou la Russie. Un besoin d'information est ressenti à ces différents niveaux.

Enjeu n°4 : étoffer les offres vers davantage d'intégration

Avec un recentrement sur des fournisseurs de confiance, les laboratoires pharmaceutiques attendent de ces derniers une gamme étendue de prestations. Cette dernière inclut aussi bien des produits clé en main (production du principe actif et formulation) que des services complémentaires à la production industrielle (production de lots cliniques, prestations analytiques, accompagnement réglementaire, etc.). Pour rester attractifs par rapport à la concurrence internationale, les producteurs pour tiers doivent être capables de répondre à ces attentes. Certes, ils sont nombreux à proposer déjà des offres étoffées, incluant des services en amont et en aval de la production industrielle. Toutefois, les intégrations entre les principes actifs et la production pour tiers de médicaments sont encore limitées sur les produits pour lesquels cette intégration est pertinente (substances biologiques et molécules à haute activité). Par ailleurs, les compétences nécessaires à ces prestations nouvelles peuvent être consolidées.

Deux leviers peuvent être actionnés pour renforcer l'offre des producteurs pour tiers vers davantage d'intégration :

- ✓ **Favoriser les rapprochements entre les producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments lorsque ces rapprochements sont pertinents.** C'est le cas pour les substances biologiques et les principes actifs à haute activité. Dans le cadre d'une offre « France » couvrant toute la chaîne de production, de tels rapprochements permettraient de répondre à la demande des laboratoires pharmaceutiques pour des prestations incluant la production du principe actif et sa formulation en médicament. Des mouvements sont déjà sensibles dans cette direction au niveau international sur les principes actifs. Par exemple, le producteur pour tiers de médicaments indien Piramal Pharma Solutions a acquis en août 2016 le producteur américain pour tiers de molécules de haute activité Ash Stevens. Il peut ainsi proposer une offre intégrée sur les injectables, avec une production de molécules aux États-Unis et des capacités de formulation en Inde.
- ✓ **Faciliter le recrutement des compétences nécessaires à de nouvelles prestations.** Des services en amont de la production industrielle sont aujourd'hui proposés par la plupart des producteurs pour tiers en France, avec des retombées positives (attente des laboratoires pharmaceutiques, forte valeur ajoutée, captation d'un produit dès la phase amont, etc.). Ils nécessitent l'acquisition de compétences en développement, notamment sur le volet analytique (contrôle de matières premières, analyses pharmaco-techniques et physico-chimiques, etc.) pour assurer la qualité des prestations et se différencier de la concurrence.

PLAN D'ACTION

Les activités de production pour tiers sont amenées à évoluer dans les années à venir : concentration des entreprises, nouveaux produits, nouveaux services... À ce titre, l'industrie française peut défendre de véritables forces pour se positionner d'ici 2025 **parmi les pays leaders** si elle réussit à progresser sur ses principaux enjeux de compétitivité.

La définition d'un **plan d'action** porté à la fois par les pouvoirs publics et les entreprises, à travers leurs fédérations représentatives, représente une **première brique en ce sens**. La présente étude avance **dix mesures** ayant pour objectif aussi bien de créer un environnement d'affaires en France propice à l'investissement et la captation de nouvelles productions par les sites français que de travailler directement au sein de la filière sur les questions de visibilité de l'offre ou encore de formation.

Philosophie générale du plan d'action

La construction du plan d'action a été motivée par **cinq exigences** :

Tableau 14 – Exigences de construction du plan d'action
(source : Alcimed)



Répondre aux enjeux de compétitivité des industriels : la phase 3 de l'étude a mis en lumière les enjeux de compétitivité auxquels font aujourd'hui face les producteurs pour tiers implantés sur le territoire français. Manque de visibilité de l'offre, intensification des contrôles portant sur la qualité de leur fabrication, l'internationalisation limitée des producteurs pour tiers de médicaments... Les mesures proposées visent à apporter des pistes de réponse à ces enjeux.

Enclencher une dynamique en phase avec les évolutions attendues du secteur : les mesures pourront avoir un impact positif sur la compétitivité des industriels français si elles sont cohérentes avec les évolutions attendues de la filière. Elles doivent permettre ainsi d'orienter la filière vers ce qui définira le marché de la production pour tiers demain : complexité réglementaire plus grande, marché mondialisé, offres toujours plus intégrées, etc.

Être en ligne avec les réflexions stratégiques existantes : la production pour tiers s'inscrit dans une filière du médicament plus large et portant déjà des dynamiques de concertation et d'action au niveau national. Parmi elles, peut être cité le Comité stratégique des industries de santé, créé en 2004 et offrant un lieu d'échange

entre l'État et les entreprises du secteur. La production des principes actifs pharmaceutiques participe également de la chimie, qui la prend en compte dans ses démarches stratégiques (Comité stratégique de filière Chimie et Matériaux, Étude Chimie 2030, etc.). Dans un souci de cohérence et d'action collective, les mesures portées dans le cadre de la présente étude sont définies en connaissance de ce contexte.

Être équilibré : le plan d'action cherche à couvrir les principaux champs d'action possibles pour renforcer la compétitivité de la production pour tiers : développement économique, réglementation, information, formation, etc. Il agit par ailleurs sur les deux activités analysées dans l'étude, la production de principes actifs et la production pour tiers de médicaments.

Être réaliste et opérationnel : enfin, le plan d'action est constitué d'actions précises et pouvant être rapidement mises en œuvre. Il est ainsi motivé par une exigence d'efficacité et d'impact réel sur les industries étudiées.

Présentation synthétique des dix actions

En suivant les cinq principes ci-dessus, le plan d'action suivant a été construit :

Tableau 15 – Résumé des dix actions
(source : Alcimed)

Importance	Types d'action	Champ 1 : Créer un environnement d'affaires favorable	Champ 2 : Agir directement au sein de la filière
Actions prioritaires	Offensives	N°1 : étudier l'extension du Crédit d'impôt recherche à tous les lots pilotes et pérenniser le suramortissement. N°2 : fluidifier l'exception Bolar	N°3 : mettre en place des « offres vitrines » en direction de l'international.
	Défensives	N°4 : renforcer l'expertise de l'ANSM en vue d'une meilleure harmonisation des pratiques.	
Actions de soutien	Offensives		N°5 : amplifier les programmes d'accompagnement à l'export.
	Défensives	N°6 : harmoniser l'application des normes environnementales. N°7 : mettre en place un dispositif d'information dédié à la filière commun à la réglementation et aux aides.	N°8 : renforcer la prise en compte des problématiques industrielles et d'export au sein du CEPS. N°9 : Intégrer le Sicos Biochimie dans le CSF Industries et technologies de santé. N°10 : communiquer sur les métiers de la production pharmaceutique et de la chimie.

Analyse transversale

L'impact attendu des actions sur la compétitivité est différent que ce soit en termes de levier économique activé (emploi ou croissance du chiffre d'affaires), de force et de temporalité.

Actions offensives et actions défensives

La construction des scénarios prospectifs dans le volet 3 de l'étude a permis de mettre en lumière les principales hypothèses qui font basculer dans un futur favorable pour les producteurs pour tiers français (= hypothèses optimistes) ou à l'inverse défavorable (= hypothèses pessimistes). Peu de marge d'action existe pour renforcer certaines hypothèses optimistes (exemple : prédominance de la qualité dans les critères de choix des laboratoires pharmaceutiques clients) et affaiblir certaines hypothèses pessimistes (exemple : renforcements politiques protectionnistes dans des pays à forte demande). À l'inverse, certaines hypothèses peuvent avoir directement influencées des actions ciblées. **Le plan d'action de la présente étude vise à agir sur ces hypothèses « influençables ».**

Actions offensives

Dans cette optique, quatre actions ont été définies pour renforcer les hypothèses optimistes et influençables. **Ces actions ont été qualifiées d'« offensives ».** Elles visent ainsi à orienter la production pour tiers vers le scénario optimiste.

Plus précisément, ces actions visent à influencer positivement deux hypothèses à fort impact dans le scénario optimiste : les entreprises françaises réussissent à capter la production de nouveaux principes actifs et médicaments et à se projeter à l'international.

Étant donné l'inertie plus forte attendue sur l'emploi dans le scénario optimiste (cf. Volet 3), l'impact de ces actions est avant tout attendu sur la croissance du chiffre d'affaires des entreprises françaises.

Actions défensives

Six actions ont à l'inverse été définies pour affaiblir les hypothèses pessimistes et influençables. **Ces actions ont été qualifiées de « défensives ».** Elles visent ainsi à éloigner du scénario pessimiste la production pour tiers sur le territoire français.

Ces actions concernent des hypothèses fortes pour le scénario pessimiste, en particulier quatre d'entre elles : le durcissement et la lente harmonisation des réglementations et des pratiques en matière d'inspection par les autorités nationales compétentes (ANC), la faiblesse des contrôles de qualité des produits à l'international, les offres innovantes proposées par d'autres pays que la France et la chute de l'attractivité des métiers de la production pharmaceutique et de la chimie.

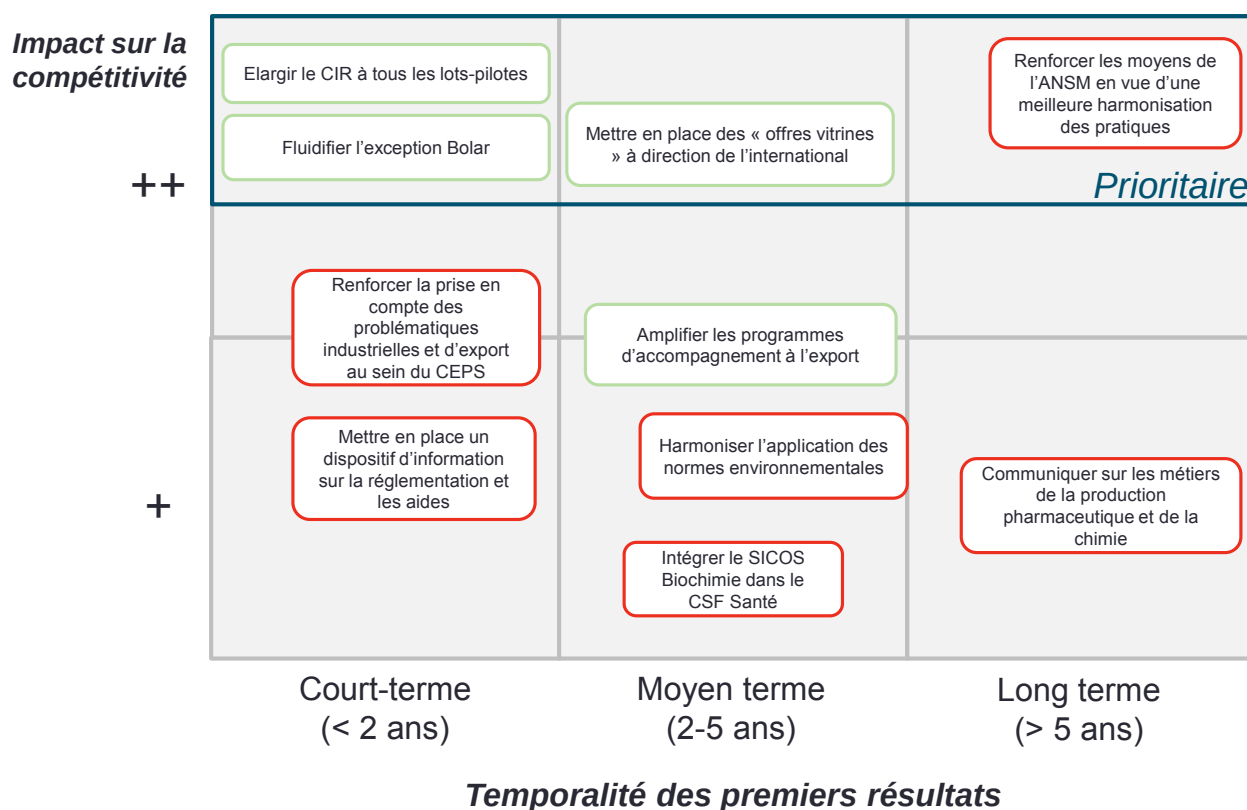
Comme dans le scénario optimiste, une inertie plus forte est attendue sur l'emploi dans le scénario pessimiste (cf. Volet 3). Toutefois, les actions défensives sont davantage orientées vers une sauvegarde des emplois qui pourraient disparaître si le scénario pessimiste advenait.

Choix des actions prioritaires

Un **impact plus ou moins fort** peut être attendu sur la compétitivité des producteurs pour tiers sur le territoire français. Par ailleurs, certaines actions pourraient avoir rapidement un **impact lorsqu'elles sont mises en œuvre** et d'autres à l'inverse avoir un **impact à plus long terme**.

La matrice suivante permet de cartographier les actions selon cette double entrée (avec un cadre vert : actions offensives ; avec un cadre rouge : actions défensives) :

Figure 74 - Classement des dix actions selon la force et la temporalité de leur impact sur la compétitivité (source : Alcimed)



Étant donné la force de leur impact, quatre actions ont été définies comme « prioritaires ». Il s'avère pertinent de les mettre en œuvre rapidement. L'élargissement du CIR aux lots cliniques et la fluidification de l'exception Bolar devraient permettre rapidement de capter de nouvelles productions de princeps et de génériques. Si leur effet pourrait se manifester davantage à moyen voire à long terme, le portage d'une « offre française » en production pharmaceutique et l'optimisation des inspections de contrôle qualité pourraient également avoir un impact fort. La première action permettrait de renforcer la visibilité des entreprises et de favoriser la conquête de nouvelles parts de marché. La seconde permettrait d'atténuer les pressions sur les entreprises, renforçant l'attractivité du territoire français, tout en concourant à l'harmonisation des pratiques entre les agences.

L'impact attendu est plus faible pour les six autres actions. Parmi elles, certaines pourraient avoir un effet immédiat (renforcer les questions industrielles au sein du CEPS ou mettre en place un dispositif d'information réglementaire), d'autres à plus long terme (renforcer l'attractivité des métiers de la production pharmaceutique).

Présentation des dix actions

Pour chacune des actions sont précisés d'une part le rationnel sous-jacent, les objectifs et les résultats attendus – autrement dit le « pourquoi ». D'autre part, les principales modalités de mise en œuvre en termes de calendrier, portage et principaux points de vigilance sont abordées – autrement dit le « comment ».

Actions prioritaires

Action n°1 – Étudier l'élargissement du Crédit d'impôt recherche à tous les lots pilotes et pérenniser le suramortissement

Résumé de l'action : étudier l'extension l'application du Crédit d'impôt recherche (CIR) à l'ensemble des lots pilotes nécessaires au développement de nouveaux médicaments pour faciliter le transfert industriel, tout en agissant sur l'investissement productif à travers la pérennisation du dispositif du suramortissement.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ favoriser la captation de la production de nouveaux médicaments en France;
- ⇒ dynamiser la R & D réalisée sur le territoire français et les transferts industriels ;
- ⇒ favoriser l'investissement productif pour préparer les sites à la captation de nouvelles productions ;
- ⇒ favoriser le développement d'offres intégrées de la production du lot clinique à la production industrielle.

Leviers actionnés : faciliter le transfert industriel en France d'un nouveau médicament ; soutenir financièrement l'investissement productif.

Rationnel : la captation de nouveaux médicaments représente un enjeu de premier plan pour orienter les producteurs pour tiers français vers des productions à plus forte valeur ajoutée. Par rapport à des médicaments plus matures, la production de nouveaux médicaments correspond à des marchés rémunérés « au juste prix », permettant notamment de dégager des marges plus importantes pour l'investissement. Par ailleurs, elle répond au besoin de « rajeunissement » du portefeuille de producteurs pour tiers de médicaments français.

Comme décrit dans le volet 2 de l'étude, les laboratoires pharmaceutiques sont de plus en plus enclins à confier la production de leurs nouveaux médicaments à des sous-traitants en capacité de produire les lots cliniques nécessaires aux essais cliniques en amont de la production industrielle²⁴⁸. La production des lots cliniques constitue ainsi une source de revenus pour les producteurs pour tiers, y compris pour des médicaments qui ne seront pas mis sur le marché.

Les essais cliniques sont incités fiscalement en France à travers le CIR. L'application du CIR étant limitée à ces essais²⁴⁹, les autres lots pilotes tout aussi nécessaires au passage du médicament à une échelle industrielle (lots de préproduction, études de phase 4) en sont toutefois exclus. Les laboratoires pharmaceutiques sont ainsi enclins à privilégier pour le développement de leur médicament des pays où les conditions fiscales seront favorables jusqu'à la production industrielle, facilitant le transfert à cette échelle. Cela est particulièrement flagrant pour des produits issus des biotechnologies, qui nécessitent la plupart du temps l'utilisation des mêmes équipements pour la production des lots pilotes et des lots industriels.

L'extension du CIR à l'ensemble des lots pilotes contribuerait ainsi à maintenir toute la chaîne de développement/production en France. À titre d'exemple, les subventions à la R & D accordées en Irlande peuvent être ouvertes à certains essais n'entrant pas dans les essais cliniques de phase I à III (essais de phase IV, essais de transfert à l'échelle industrielle, etc.), avec des déductions d'impôts pouvant aller jusqu'à 37,5 % des dépenses. Cette souplesse dans la définition des activités de R & D a permis de stimuler le développement de la production pharmaceutique en Irlande.

²⁴⁸ Ces lots cliniques permettent la réalisation des essais cliniques de phase I à III, nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché d'un médicament.

²⁴⁹ Voir Bulletin officiel des Finances Publiques-Impôts en date du 12 septembre 2012 portant sur les réductions et les crédits d'impôt.

La pérennisation du suramortissement pourrait permettre par la suite de préparer les conditions de la captation de ces nouveaux médicaments au sein des entreprises. Entrée en application le 15 avril 2015 pour une durée d'un an, cette mesure permet aux industriels une déduction de l'assiette de l'impôt égale à 40 % de la valeur d'origine des biens acquis sur la période. Elle vise ainsi à accélérer la modernisation de l'outil productif.

Impacts attendus :

- ✓ modernisation de l'outil productif ;
- ✓ captation de la production de nouveaux médicaments au niveau international ; augmentation des parts de marché des producteurs pour tiers français sur la production de lots cliniques ;
- ✓ stimulation de la filière des biotechnologies.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2019.

Principales étapes :

1. réalisation d'une étude coûts-bénéfices de l'extension du CIR et de la pérennisation du suramortissement ;
2. détermination des modalités d'application précises ;
3. passage en loi des finances.

Acteurs impliqués :

Portage : DGE.

Soutien : Direction générale de la recherche et de l'innovation, Direction générale des Finances publiques.

Points de vigilance :

- o aménagements nécessaires pour déterminer la meilleure « fenêtre » pour le crédit d'impôt (extension du CIR ? Création d'un crédit d'impôt spécifique ?) ;
- o longueur du processus législatif.

Action n°2 – Fluidifier l'exception Bolar

Résumé de l'action : mettre en place un mode d'emploi de l'exception Bolar précisant la procédure pour un laboratoire pharmaceutique et un génériqueur souhaitant y avoir recours, ainsi que les contreparties pouvant être attendues. Cette fluidification permettrait de favoriser la production de génériques sur le territoire français lors de la tombée dans le domaine public de princeps.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ favoriser la production de nouveaux génériques en France ;
- ⇒ améliorer la compréhension de l'exception Bolar pour les laboratoires pharmaceutiques et les producteurs pour tiers.

Leviers actionnés : fluidifier sur le plan réglementaire la production de nouveaux génériques.

Rationnel : les exceptions Bolar permettent à un génériqueur de préparer la commercialisation d'un générique (réalisation d'études et essais cliniques) avant la fin du brevet du princeps associé sans contrevenir aux règles de propriété intellectuelle. Régie au niveau européen par la Directive 2004/27/CE, elle est toutefois interprétée de manière différente selon les États membres.

En France, les producteurs pour tiers « génériqueurs » ont la possibilité depuis 2009 de réaliser toutes les actions nécessaires à la libération des lots le jour de l'expiration du brevet, leur permettant d'être les « premiers » sur le marché²⁵⁰. Cette démarche est effectuée dans le cadre d'accords entre le génériqueur, le laboratoire pharmaceutique disposant du brevet et le CEPS. Toutefois, en l'absence de règles précisément définies, un flou subsiste au niveau des contreparties accordées aux laboratoires pharmaceutiques. Ceux-ci sont donc peu enclins à recourir à l'exception Bolar et un nombre très faible d'accords ont été trouvés depuis 2008. La production des nouveaux génériques est alors captée par d'autres pays ayant mis en place des exceptions Bolar plus fluides, notamment en Asie.

Ainsi, la mise en place d'un mode d'emploi de l'exception Bolar, précisant la procédure et les contreparties pouvant être attendues, s'avérerait pertinente. Elle permettrait en effet pour les producteurs de principes actifs de capter la production de molécules sur le point d'être génériquées et pour les producteurs pour tiers de médicaments la formulation de nouveaux génériques.

Impacts attendus :

- ✓ captation de la production de nouveaux génériques sur le territoire français ;
- ✓ diminution des transferts de production ;
- ✓ renforcement des interactions entre les laboratoires pharmaceutiques et les producteurs pour tiers.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2019

Principales étapes :

1. mise en place d'un groupe de travail entre le CEPS et les fédérations professionnelles ;
2. définition du mode de mise en œuvre le plus approprié ;
3. développement d'un mode d'emploi apportant des éclairages sur la procédure et les conséquences pour chacune des parties des accords de type Bolar ;

Acteurs impliqués :

Portage : Direction de la Sécurité sociale du ministère des Affaires sociales et de la Santé (MASS), CEPS, fédérations professionnelles.

Points de vigilance :

- o difficulté de définir des règles de contreparties partagées.

²⁵⁰ Les aménagements de l'exception Bolar en France ont été décidés dans le cadre du Comité stratégique des industries de santé (CSIS).

Action n°3 – Mettre en place des « offres vitrines » à direction de l'international

Résumé de l'action : structurer avec les entreprises sur le territoire français des « offres vitrines » en production pour tiers sur des segments de marché porteurs (biotechs, molécules de haute activité, stérile, etc.) pour les valoriser à l'international *via* Business France. Ces offres pourraient être intégrées à l'« offre France », en phase de discussion au sein du CSIS, et qui engloberait l'ensemble de la chaîne du médicament.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ orienter les laboratoires français vers l'offre de production française sur des segments à haute valeur ajoutée ;
- ⇒ capter les demandes de laboratoires étrangers ;
- ⇒ inciter le développement d'offres intégrées sur deux axes : principes actifs/médicaments et production/service ;
- ⇒ renforcer la visibilité de l'offre française sur les biotechnologies et contribuer à sa cartographie.

Leviers actionnés : valoriser les capacités de production et les expertises de la France sur les segments attractifs ; accroître la visibilité de l'offre française à l'international ; favoriser les rapprochements entre les producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments lorsque ces rapprochements sont pertinents

Rationnel : par rapport à des pays concurrents tels que l'Allemagne ou la Suisse, les ressources françaises en production pour tiers sont globalement peu visibles à l'international et même en France, en particulier sur le segment des biotechnologies malgré des ressources et des installations de bon niveau (absence de cartographie précise des installations et compétences, intégration faible des différents maillons de la chaîne de valeur, etc.). Sur un marché mondialisé, il paraît pourtant essentiel de capter des marchés porteurs.

La faible visibilité de l'offre française peut notamment être imputée à une caractéristique de l'industrie décrite dans le volet 2 de l'étude : l'intégration encore faible entre les différents maillons de la production (principes actifs, médicaments, services complémentaires). Celle-ci ne permet pas de proposer une offre réellement intégrée pour laquelle les laboratoires pharmaceutiques sont demandeurs sur des segments comme les molécules à haute activité ou les principes actifs biologiques.

La constitution d'« offre vitrine », amplifiée par les démarches du CSIS et portée à l'international sous l'« offre France », pourrait permettre d'apporter des réponses à un tel besoin, tout en structurant des messages collectifs.

Impacts attendus :

- ✓ développement d'offres intégrées principes actifs/médicaments ;
- ✓ amplification des investissements en France ;
- ✓ captation de nouveaux marchés dans des segments innovants.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2019.

Principales étapes :

1. constitution d'un groupe de travail entre les industriels et les pouvoirs publics pour identifier des messages communs à défendre dans la production pour tiers ;
2. constitution d'une offre vitrine « pilote » par les fédérations professionnelles :
 - a. identification d'un segment innovant,
 - b. identification des compétences et entreprises impliquées,
 - c. constitution de l'offre ;
3. promotion de cette offre à l'international *via* Business France, en ligne avec l'« offre France » étudiée dans le cadre du CSIS.

Acteurs impliqués :

Portage : fédérations professionnelles, MAEDI.

Soutien : Business France, CSIS.

Points de vigilance :

- o identification des « offres vitrines » les plus pertinentes ;
- o diminution possible de l'impact de ces offres au sein de l'« offre France » étudiée dans le cadre du Comité stratégique de filière Santé (CSF Industries et technologies de santé).

Action n°4 – Renforcer l’expertise de l’ANSM en vue d’une meilleure harmonisation des pratiques au niveau mondial

Résumé de l’action : accroître l’expertise de l’ANSM pour lui permettre d’intensifier ses activités à l’international dans le domaine de l’inspection. Les retombées attendues seraient bénéfiques aussi bien en termes de compétitivité des producteurs pour tiers en France (lutte contre la concurrence « déloyale ») que de santé publique (meilleur contrôle des médicaments importés).

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ intensifier les inspections de l’ANSM à l’étranger ;
- ⇒ favoriser une application stricte des BPF, notamment dans les pays tiers à l’Union européenne concernés ;
- ⇒ limiter la concurrence « déloyale » subie à ce niveau par les producteurs pour tiers en France ;
- ⇒ harmoniser les référentiels et la méthodologie d’inspection de façon à réduire le nombre d’inspections en France par des ANC étrangères.

Leviers actionnés : renforcer les inspections relatives à la qualité des médicaments et principes actifs à l’international.

Rationnel : les exigences de l’ANSM, des autres agences européennes ou de la FDA sont bien plus élevées que dans certains pays asiatiques. Ce constat peut être établi sur la base des résultats des inspections réalisées à l’international par l’ANSM, qui révèlent des cas de non-conformité bien plus nombreux dans ces pays.

Cette situation a un impact sur la compétitivité des producteurs de principes actifs pour tiers dans la mesure où l’écart entre les exigences des agences sanitaires fausse indirectement le jeu concurrentiel. Pour les producteurs français, les inspections régulières et strictes des agences sanitaires leur imposent de se conformer au cadre réglementaire en vigueur au sein de l’UE²⁵¹ (ou, par exemple, des États-Unis pour leurs exportations), autrement dit d’investir régulièrement. Suite à la Directive 2011/62/UE sur les médicaments falsifiés, les producteurs hors UE sont théoriquement soumis aux mêmes exigences pour pouvoir exporter dans l’UE. Mais en pratique, les moyens de ce contrôle sont limités. La procédure de contrôle pour les médicaments importés dans l’UE repose seulement sur une confirmation écrite de l’autorité compétente dans le pays de provenance certifiant que le producteur respecte les BPF. Sur la base de deux constats : d’une part, la réglementation mais surtout l’inspection locale sont loin de pouvoir garantir la qualité des produits importés au regard des standards européens, ce qui pose un enjeu de santé publique ; d’autre part, soumis à un contrôle moins strict, les producteurs notamment asiatiques peuvent plus facilement « contourner » les exigences de qualité, entraînant moins d’investissements, des coûts réduits et une amélioration de leur compétitivité coût par rapport aux producteurs européens.

Pour limiter cette concurrence « déloyale », deux voies peuvent être envisagées. La première est une coopération renforcée entre les agences sanitaires. Dans cette direction, l’ANSM participe à un programme d’inspections coordonnées lancé en 2008 et coordonné au niveau de l’Union européenne (EMA), l’Australie (*Therapeutic Goods Administration*), les États-Unis (FDA) et la Direction européenne de la qualité du médicament & soins de santé (EDQM). Elle contribue également au niveau européen et international à plusieurs programmes visant l’harmonisation des pratiques et à la formation des inspecteurs comme le PIC/S (46 ANC à ce jour incluant le Japon ou les États-Unis).

La seconde voie est l’amplification des inspections des autorités sanitaires à l’international. Or, les inspections de l’ANSM sont tournées majoritairement vers la France, conformément à sa mission et faute de ressources suffisantes. En 2015, les contrôles à l’étranger s’établissaient ainsi à dix-sept pour les sites de fabrication de matières premières pharmaceutiques et à quinze pour les établissements pharmaceutiques, soit respectivement 20 % et 7 % des inspections totales²⁵². L’augmentation des ressources de l’agence permettrait d’intensifier ces missions et contribuer à limiter la concurrence déloyale.

²⁵¹ En 2015, l’ANSM a réalisé en France 70 inspections auprès de fabricants de matières premières pharmaceutiques et 186 inspections auprès d’établissements pharmaceutiques (source : site internet de l’ANSM).

²⁵² Site internet de l’ANSM.

Impacts attendus :

- ✓ renforcement des moyens d'intervention de l'ANSM à l'international ;
- ✓ amélioration de la compétitivité coût des producteurs en France vis-à-vis de producteurs à l'international ne se conformant pas aux BPF ;
- ✓ amélioration de la qualité des principes actifs et des médicaments importés.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2021.

Principales étapes :

1. créer un groupe de réflexion sur les modalités les plus efficaces pour la levée des fonds complémentaires ;
2. inscription du renforcement des moyens au niveau budgétaire ;
3. renforcer les activités d'harmonisation et de formation des inspecteurs ;
4. coordonner les programmes d'inspection au niveau international.

Acteurs impliqués :

Portage : ministère des Finances et des Comptes publics, ministère des Affaires sociales et de la Santé (incluant l'ANSM).

Soutien : DGE, Leem, Sicos

Points de vigilance :

- o identification de la voie de financement la plus pertinente à travers notamment un redéploiement des ressources existantes ;
- o longueur du processus réglementaire pour la formalisation du budget.

Actions de soutien

Action n°5 – Amplifier les programmes d'accompagnement à l'export

Résumé de l'action : renforcer le volet « Santé » du programme Export + Santé & Cosmétique pour permettre un accompagnement financier des PME de production pour tiers lors de leurs démarches d'obtention d'agréments dans les pays cibles : Brésil, Chine, États-Unis, Inde, Russie ; promouvoir les Clubs Santé ; calibrer un dispositif de soutien pour la mise à niveau des installations dans une optique d'export. Ces démarches permettraient de renforcer les capacités de projection des producteurs pour tiers à l'international.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ favoriser le développement international des producteurs pour tiers implantés sur le territoire français.

Leviers actionnés : valoriser les capacités de production et les expertises de la France sur les segments attractifs ; accroître la visibilité de l'offre française à l'international ; améliorer la connaissance des marchés.

Rationnel : l'internationalisation des producteurs pour tiers implantés sur le territoire français est encore limitée. S'ils réalisent déjà la majorité de leurs ventes à l'export, les producteurs de principes actifs sont encore peu présents sur des marchés porteurs comme la Chine ou le Brésil. Les sites de la production pour tiers de médicaments réalisent encore l'essentiel de leur chiffre d'affaires en France. Or, sur un marché de la production pour tiers très concurrentiel, les perspectives de débouchés sont en grande partie à l'international.

Pour capter ces marchés, deux leviers peuvent notamment être activés : l'obtention d'agréments des agences sanitaires dans les pays porteurs (exemple : agrément FDA pour les États-Unis, PMDA pour le Japon), permettant de distribuer les produits sur ces marchés ; la veille de marché permettant de mieux connaître la clientèle, les concurrents, les pratiques, les barrières à l'entrée, etc.

En ce sens, Business France pilote deux dispositifs de soutien aux entreprises qui pourraient être amplifiés :

- Le programme Export + Santé & Cosmétique apporte un conseil et financement pour l'enregistrement/certification de produits à des PME des secteurs de la pharmacie, des dispositifs médicaux et de la cosmétique dans cinq pays cibles : Brésil, Chine, États-Unis, Inde, Russie. La pharmacie représente toutefois une part faible des PME sélectionnées. Pour soutenir l'internationalisation des producteurs pour tiers, le programme pourrait être étendu de manière à cofinancer leur obtention d'agrément ;
- Des Clubs Santé sont organisés dans cinq pays : Russie, Chine, Brésil, Algérie, Italie, et regroupent les industriels français qui y sont présents. Copilotés par un industriel, ils permettent de partager de l'information, de renforcer la présence des acteurs français, de proposer des offres communes et d'ainsi faciliter l'accès au marché. La visibilité de ce dispositif auprès des industriels pourrait être renforcée, dans l'optique d'ouvrir de nouveaux pays.

Par ailleurs, le développement à l'international peut nécessiter pour le producteur pour tiers la mise à niveau de son outil industriel de manière notamment à se conformer aux spécificités des pharmacopées en vigueur dans les pays cibles²⁵³. Ce travail de mise à niveau (mise en place de procédures analytiques nouvelles, équipements de contrôle, etc.) constitue un véritable investissement qui pourrait être soutenu pour les producteurs pour tiers s'implantant sur de nouveaux marchés.

Impacts attendus :

- ✓ ouverture de nouveaux marchés pour les producteurs pour tiers français, notamment les PME ;

²⁵³ Selon l'ANSM, la pharmacopée est un ouvrage réglementaire qui comprend les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments et les méthodes d'analyse pour en assurer le contrôle. En France, les industriels sont soumis à la pharmacopée européenne, complétée par la pharmacopée française. Il doit être noté que les trois principales pharmacopées mondiales (États-Unis : USP ; Europe : EDQM ; Japon : MHLW) sont entrées depuis 1989 dans un processus d'harmonisation. L'objectif est d'ainsi simplifier la vérification de la conformité d'un produit et réduire le nombre de procédures analytiques mises en œuvre par les industriels commercialisant des produits dans ces trois produits.

- ✓ renforcement de la connaissance des marchés, notamment de ceux avec de fortes barrières à l'entrée comme la Chine ou la Russie.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2019.

Principales étapes :

1. étudier les modalités les plus appropriées pour l'extension du programme Export + Santé & Cosmétique aux agréments avec Business France ;
2. mettre en place l'extension ;
3. en parallèle, promouvoir les Clubs Santé auprès des producteurs pour tiers à travers les fédérations professionnelles ;
4. étudier les possibilités d'extension des Clubs à d'autres pays (États-Unis, Japon, etc.), en ligne avec l'évaluation des clubs réalisée en 2016 ;
5. enfin, étudier les modalités d'un système d'aides à la mise à niveau des installations des sites industriels en cas de développement sur un nouveau marché.

Acteurs impliqués :

Portage : Business France, Bpifrance, Direction générale du Trésor, ministère des Affaires étrangères et du Développement international (MAEDI).

Soutien : fédérations professionnelles.

Points de vigilance :

- o marges d'extension possibles du programme Export + Santé & Cosmétique.

Action n°6 – Harmoniser l'application des normes environnementales

Résumé de l'action : promouvoir une application plus uniforme et informée des réglementations environnementales (françaises et européennes). Un travail de communication sur les nouvelles réglementations auprès des producteurs pour tiers pourrait notamment être envisagé dans ce cadre.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ faciliter la compréhension des nouvelles réglementations pour les producteurs pour tiers ;
- ⇒ renforcer l'harmonisation dans leur application lors des inspections, entre les régions d'une part, et avec les autres pays de l'Union Européenne d'autre part pour éviter la surréglementation en France ;
- ⇒ renforcer les interactions entre les producteurs pour tiers et les inspecteurs des DREAL ;
- ⇒ favoriser plus globalement la montée en gamme de l'industrie sur le volet environnemental en prenant en compte des problématiques telles que le vieillissement des installations ou les Plans de prévention des risques technologiques (PPRT).

Leviers actionnés : accompagner l'adaptation des entreprises à la hausse des exigences au niveau de la qualité et des normes hygiène sécurité environnement ; aligner les normes HSE en France au niveau de ses voisins européens.

Rationnel : les politiques environnementales fixées au niveau européen et déclinées à l'échelle française ont permis de renforcer la performance des sites de production à ce niveau, la production de principes actifs étant particulièrement soumise à un faisceau de législation (REACH, SEVESO, etc.).

Toutefois, des disparités territoriales peuvent être constatées l'application de ces politiques sur les sites de production pour tiers. Certaines inspections privilégient en effet une approche « rigoriste » des normes environnementales, tandis que d'autres sont menées dans un esprit de coconstruction avec les producteurs pour prendre en compte leurs contraintes spécifiques. Cette seconde approche paraît plus en phase avec les exigences de compétitivité des entreprises, et serait davantage en vigueur dans des pays comme l'Allemagne.

Dans cette optique, un travail renforcé d'information sur les nouvelles réglementations environnementales au niveau français et européen permettrait à la fois de, favoriser une orientation vers cette approche de coconstruction, une harmonisation des pratiques à travers une compréhension similaire dans les différents territoires.

Impacts attendus :

- ✓ meilleure préparation des producteurs pour tiers aux nouvelles réglementations ;
- ✓ renforcement de l'attractivité du territoire pour de nouveaux investissements industriels.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2018.

Principales étapes :

1. contact par la DGE du ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer (MEEM) ;
2. mise en place d'un groupe de travail au niveau national entre administration et industrie pour identifier les actions possibles ;
3. interventions « pilotes » dans des régions de forte implantation industrielle ;
4. diffusion du dispositif à l'ensemble du territoire français.

Acteurs impliqués :

Portage : DGE, MEEM.

Soutien : fédérations professionnelles.

Points de vigilance :

- coopération interministérielle.
- relais au niveau des territoires.

Action n°7 – Mettre en place un dispositif d'information dédié à la filière commun à la réglementation et aux aides

Résumé de l'action : lancer un site internet centralisant l'information, d'une part, sur les réglementations applicables à la production pharmaceutique, tout domaine confondu (droit du travail, qualité, environnement, etc.) et d'autre part sur les aides auxquelles peuvent souscrire les producteurs au niveau territorial, français et européen.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ permettre aux producteurs pour tiers de mieux appréhender les évolutions de la réglementation européenne et française ;
- ⇒ faciliter leur lecture des aides mobilisables.

Leviers actionnés : accompagner l'adaptation des entreprises à la hausse des exigences au niveau de la qualité et des normes hygiène sécurité environnement ; renforcer l'accès des producteurs pour tiers aux aides.

Rationnel : les sites de production pour tiers sur le territoire français sont soumis à un entrelacement de réglementations et normes au niveau européen et français, qui ne cesse de se densifier et d'évoluer. Cette complexité est généralement difficile à appréhender par les producteurs pour tiers, notamment les petites entreprises qui ne peuvent y dédier des ressources. Par ailleurs, ils disposent d'une faible visibilité sur les évolutions réglementaires à venir. La même complexité peut être constatée vis-à-vis des aides qu'ils peuvent mobiliser, en raison de la multiplicité de niveaux d'attribution (Régions, France, Union européenne).

Des dispositifs existent aussi bien sur la réglementation (EUR-Lex, site internet du ministère de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, etc.) que sur les aides (dispositif les-aides.fr mis en place par les CCI, Observatoire des aides aux entreprises de l'Institut supérieur des métiers). Toutefois, ils ne sont ni dédiés à l'industrie pharmaceutique ni communs à la réglementation et aux aides.

Impacts attendus :

- ✓ meilleure appréhension des réglementations par les producteurs pour tiers implantés sur le territoire français ;
- ✓ facilités pour les investisseurs étrangers souhaitant reprendre/développer des sites de production à travers la constitution d'un « guichet unique de l'information » ;
- ✓ meilleure attractivité pour les donneurs d'ordres étrangers.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2018.

Principales étapes :

1. créer un groupe de travail entre les fédérations professionnelles et des acteurs territoriaux (exemple : pôles de compétitivité) pour définir les modalités du dispositif d'information :
 - a. format le plus adapté,
 - b. modalités de coopération pour la remontée des informations aux différents niveaux territoriaux ;
2. construction du dispositif ;
3. phase pilote ;
4. extension du dispositif et communication aux industriels.

Acteurs impliqués :

Portage : Leem, Sicos Biochimie.

Soutien : pôles de compétitivité.

Points de vigilance :

- o définition du périmètre précis du dispositif d'information ;
- o partage des données potentiellement complexes en raison de la multiplicité des « sources » d'information ;
- o coordination entre les différents niveaux territoriaux.

Action n°8 – Renforcer la prise en compte des problématiques industrielles et d'export au sein du CEPS

Résumé de l'action : intégrer au sein du Comité économique des produits de santé (CEPS) un représentant du ministère des Affaires étrangères et du Développement international (MAEDI), au titre du commerce extérieur. Venant en appui de la présence du ministère de l'Économie et des Finances (MEF-DGE), cette intégration permettrait de porter les problématiques d'exportation des entreprises et leur situation économique lors de la fixation et/ou révision du prix des médicaments.

Utiliser l'article 18 de l'accord-cadre signé par le CEPS et les industries du médicament en janvier 2016, prévoyant la possibilité de prendre en compte la conduite d'activités de R & D et de production réalisées au sein de l'Union européenne.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ renforcer la prise en compte de la situation économique et de la compétitivité internationale des sites de production lors de la fixation et la révision du prix des médicaments.

Leviers actionnés : tenir compte des contraintes industrielles dans la fixation et la révision des prix.

Rationnel : le diagnostic établi dans l'étude a mis en avant le raisonnement économique conduisant à un effet potentiellement négatif des baisses et les révisions de prix décidées au niveau national sur les producteurs pour tiers tant les producteurs pour tiers de médicaments que les fabricants de principes actifs.

Pour rappel, la baisse de prix entraîne pour le laboratoire pharmaceutique qui le commercialise un besoin de diminuer le coût de sortie pour préserver ses marges. Ces baisses seraient répercutées prioritairement sur l'étape de production et donc les fournisseurs. Par ailleurs, la diminution du coût de sortie apparaît également nécessaire pour maintenir la compétitivité à l'export du médicament concerné. L'un des principes majeurs qui sous-tendent la régulation des prix est le « prix de référence » : le prix d'un médicament est fixé en partie sur la base d'une observation de ses prix dans les autres pays européens (actuellement Allemagne, Royaume Uni, Espagne et Italie). Ce principe est appliqué en France mais aussi dans la plupart des autres pays. En résultent des effets d'entraînement forts : la baisse du prix d'un médicament en France entraînera mécaniquement la baisse de son « prix de référence » pour d'autres pays, y générant des baisses de prix subséquentes²⁵⁴.

Or, ces « autres pays » peuvent être des cibles d'exportation pour les producteurs pour tiers. Les laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent les médicaments dans ces pays pourront être enclins à diminuer leurs coûts de production et d'approvisionnement pour pallier les réductions de leurs propres prix de vente. Ils seront conduits à sélectionner les fournisseurs en mesure de leur proposer les prix les plus bas. Dans ce type d'arbitrage, les producteurs pour tiers en France peuvent se trouver disqualifiés au profit de concurrents qui bénéficient de structures de coûts moins élevées, comme dans les pays émergents ou d'Europe de l'Est. L'impact de la baisse des prix est donc potentiellement fort pour les producteurs pour tiers. Pour les fournisseurs français qui souhaitent diminuer leurs prix pour conserver le marché, cette baisse doit être compensée par des baisses de coûts pour rester pérenne. Mais les marges de rationalisation ne sont pas extensibles. Les profits des producteurs pour tiers peuvent être rognés jusqu'à des ventes à perte (coûts de production supérieurs au prix de vente), avec un effet probable sur l'investissement et donc la pérennité du site à moyen-long terme.

Au-delà de ces mécanismes économiques, l'impact réel des baisses de prix sur la pérennité d'un site de production pour tiers sur le territoire national résulte toutefois d'une analyse au cas par cas, étayée par des données complètes, précises et objectivées (nombre d'emplois concernés, marges d'investissement menacées, etc.). Dans cette visée, l'intégration du MAEDI au sein du CEPS serait complémentaire du travail déjà réalisé par la DGE. Elle permettrait en effet d'apporter une analyse des données à l'export qui, comme rappelé plus haut, est influencé par les baisses de prix au niveau national. Les analyses d'impact seraient alors portées par l'État à travers à la fois la DGE et le MAEDI. Le soutien du Leem et du Sicos Biochimie permettrait par ailleurs de mieux prendre en compte les sites en France menacés par les baisses de prix parfois brutales.

²⁵⁴ Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont déterminés ?, par France Stratégie, note d'analyse, 2014.

Par ailleurs, l'article 18 de l'accord-cadre entre le CEPS et les industries du médicament va exactement dans le sens d'une meilleure prise en compte des problématiques industrielles dans la fixation/révision des prix. Sa signature étant récente, il faudra veiller à ce qu'il soit bien utilisé dans les cas idoines.

Impacts attendus :

- ✓ meilleure prise en compte des problématiques d'export (et des questions de prix à l'international) et de questions industrielles lors de la fixation/révision du prix ;
- ✓ solidification de sites de production français fragilisés.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2017.

Principales étapes :

1. identifier le représentant du MAEDI ;
2. cibler la « contrepartie » à l'intégration du MAEDI au CEPS soit en rajoutant un siège soit en supprimant un siège à un membre qui en a déjà deux (CNAM) ;
3. définir les modalités de travail entre la DGE, le MAEDI et les fédérations professionnelles pour la constitution des dossiers industriels sensibles.

Acteurs impliqués :

Portage : MAEDI, MEF, MASS, CEPS.

Soutien : Leem, Sicos Biochimie.

Points de vigilance :

- o contraintes de disponibilité et de moyens pour la constitution des dossiers ;
- o coordination entre les ministères et les fédérations.

Action n°9 – Intégrer le Sicos Biochimie dans le CSF Industries et technologies de santé

Résumé de l'action : signature du Contrat de filière par le Sicos Biochimie et intégrer la fédération professionnelle au sein des groupes de travail pertinents (Export, Innovation). Cette mesure permettrait de réaffirmer l'importance de la production de principes actifs dans l'économie de la santé et les questions de sécurité sanitaire.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ renforcer le lien entre la production de principes actifs et de médicaments dans l'optique de favoriser le développement d'offres intégrées ;
- ⇒ réaffirmer le rôle de la production de principes actifs dans l'économie de la santé.

Leviers actionnés : favoriser les rapprochements entre les producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments lorsque ces rapprochements sont pertinents.

Rationnel : le Comité Stratégique de la Filière Industries et Technologies de santé est un espace de concertation entre les entreprises de la santé et les pouvoirs publics. Il a ainsi vocation à intégrer les différents maillons de l'industrie pharmaceutique. Si plusieurs producteurs de principes actifs y contribuent, leur fédération professionnelle, le Sicos Biochimie, n'en est pas signataire²⁵⁵. Or, la production de principes actifs est un maillon stratégique de la production pharmaceutique, tant dans une optique de qualité des produits que de sécurisation des approvisionnements.

La signature du CSF par le Sicos Biochimie contribuerait à réaffirmer cette position stratégique. Elle permettrait par ailleurs de réduire la distance existant historiquement en France entre la production de principes actifs et les activités aval de la filière (notamment la production pour tiers de médicaments), favorisant les réflexions sur l'intégration de la filière au sein du CSF. Cette dynamique serait également renforcée par l'implication du Sicos Biochimie dans les groupes de travail du CSF qui couvrent les problématiques des producteurs de principes actifs pour tiers, et notamment de l'innovation et de l'export.

Impacts attendus :

- ✓ meilleure représentation des producteurs de principes actifs dans la filière en France ;
- ✓ rapprochements entre les producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments ;
- ✓ vraie communication de filière pour attirer les talents et les investissements.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2017.

Principales étapes :

1. réflexion sur les modalités d'intégration du Sicos Biochimie dans le CSF ;
2. sélection et intégration des groupes de travail les plus pertinents.

Acteurs impliqués :

Portage : CSF Industries et technologies de santé, Sicos Biochimie.

Points de vigilance :

- o Aucun

²⁵⁵ Le Contrat de filière, mis en place en 2013, a été signé par les six organisations professionnelles suivantes : Leem, Féfis, SNITEM, SPIS, SIMV et SIDIV.

Action n°10 – Communiquer sur les métiers de la production pharmaceutique et de la chimie

Résumé de l'action : lancer une action de communication dans les grands médias nationaux, coordonnée par les fédérations professionnelles, sur l'intérêt des métiers de la production pharmaceutique. Des éclairages spécifiques pourraient être effectués sur les métiers des biotechnologies et de la production de principes actifs, particulièrement en tension. Adossée sur l'IMFIS (Institut des métiers et formations des industries de santé), cette action pourrait être relayée par les instituts de formation au niveau des territoires.

POURQUOI ?

Objectifs :

- ⇒ améliorer la visibilité des métiers de la production pour tiers ;
- ⇒ renforcer leur attractivité ;
- ⇒ faciliter le recrutement au sein des entreprises ;
- ⇒ accroître la visibilité du dispositif IMFIS.

Leviers actionnés : faciliter le maintien des compétences au sein des entreprises ; faciliter le recrutement des compétences nécessaires à de nouvelles prestations.

Rationnel : le recrutement de personnels techniques compétents apparaît comme un enjeu fort pour les producteurs pour tiers, notamment pour ceux implantés dans des bassins d'emploi ruraux. Il est flagrant sur les segments des biotechnologies et de la production de principes actifs. Le déficit d'image dont souffrent les métiers de la production auprès du grand public constitue l'une des raisons principales de ces difficultés. Il paraît nécessaire de travailler sur cette image pour pérenniser les compétences au sein de l'industrie, en capitalisant notamment sur l'IMFIS mis en place à l'initiative du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, de l'Onisep, du Leem et de la Fédération française des industries de santé (Féfis).

Impacts attendus :

- ✓ revalorisation de l'image de la production pharmaceutique ;
- ✓ sauvegarde des compétences dans la production pour tiers, renforçant l'attractivité du territoire.

COMMENT ?

Calendrier prévisionnel : 2016-2017.

Principales étapes :

1. produire un support de communication en partenariat entre le Leem, le Sicos Biochimie et le SPIS sur les métiers de la production pharmaceutique, incluant une valorisation de l'IMFIS ;
2. diffuser la communication dans les médias nationaux ;
3. relayer la communication au niveau des instituts de formation membres de l'IMFIS pour qu'ils s'en saisissent selon leurs besoins ;
4. diffuser la communication au niveau des entreprises.

Acteurs impliqués :

Portage : Leem, Sicos Biochimie, SPIS.

Soutien : Instituts de formation, Féfis.

Points de vigilance :

- o difficulté de diffusion de la communication à un réseau dense d'instituts de formation ;
- o caractère éphémère pouvant en limiter l'impact.

ANNEXE 1 – PRÉCISIONS SUR LA MÉTHODOLOGIE DE LA PHASE 1

La présente annexe apporte des compléments méthodologiques sur deux travaux conduits dans le cadre de la phase 1 d'état des lieux : l'enquête en ligne et la méthode d'estimation des effectifs et des chiffres d'affaires.

Enquête en ligne

L'enquête a été administrée en ligne auprès des sites de production pendant deux mois, entre mi-décembre 2015 et mi-février 2016.

L'enquête a ciblé les sites avec une activité de production pour tiers de principes actifs et de sous-traitance pour la production pour tiers de médicaments afin d'éclairer les dynamiques de ces deux modèles d'externalisation de production. Au total, 53 sites correspondant à l'un de ces deux modèles y ont pris part :

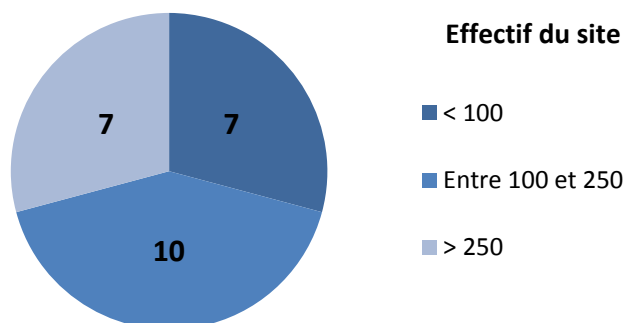
Activités	Nombre de répondants	Nombre de sites sur le territoire français	Représentativité
Production pour tiers de principes actifs pharmaceutiques	29	77	37 %
Intervention en tant que sous-traitant pour la production pour tiers de médicaments	24	71	34 %

Source : Alcimed 2016.

L'enquête bénéficie ainsi d'un bon taux de représentativité, qui se renforce si l'on tient compte des effectifs des sites. En effet, l'ensemble des sites répondants pour la production pour tiers de principes actifs représentent un effectif dédié à la production pour tiers de 2 240 personnes, soit 43 % des effectifs au niveau national (5 100). Les purs producteurs pour tiers de médicaments répondants représentent, eux, 5 158 personnes, soit 42 % des effectifs au niveau national (12 014).

Par ailleurs, pour la production pour tiers de médicaments, la répartition est équilibrée entre les sites de petite, moyenne et grande taille en termes d'effectif.

Figure 75 - Répartition des sites répondants à l'enquête en ligne par effectif



Pour rappel, la représentativité de l'enquête a été confirmée par les travaux statistiques effectués avec l'appui de la DGE.

Estimation des effectifs et des chiffres d'affaires

Ces données ont été estimées pour les deux activités en s'appuyant sur des ressources et méthodologies adaptées aux informations accessibles.

Production de principes actifs

⇒ Effectif global des sites (8 400)

L'effectif total des sites de production avec une activité de production pour tiers (8 400) a été consolidé sur la base de l'effectif de chacun de ces sites. Plusieurs sources ont été mobilisées et agrégées :

- Pour les sites répondants à l'enquête (29) : utilisation de l'effectif renseigné, qui correspond à l'effectif fin 2015 ou début 2016 selon la date de réponse au questionnaire ;
- Pour les sites non-répondants à l'enquête (48) : recherches complémentaires menées sur des sites compilant les données économiques des sites sur la base du Siret (société.com en particulier).

L'effectif du site de Roquette Frères, à Lestrem, n'a pas été inclus dans l'analyse dans la mesure où ce site produit des principes actifs pour tiers, mais en quantité très limitée.

⇒ Effectif dépendant de la production pour tiers de principes actifs pour la pharmacie (5 100)

Pour estimer cet effectif, un ratio a été appliqué aux effectifs de chacun des sites correspondant à la part évaluée de la production pour tiers de principes actifs pour la pharmacie dans le chiffre d'affaires total du site. Un processus en trois étapes a permis d'appliquer un ratio à l'ensemble des sites :

1/ Pour les sites ayant indiqué la proportion de la production pour tiers dans leur chiffre d'affaires dans le cadre de l'enquête en ligne, la moyenne de la fourchette indiquée (0-25 % ; 25-50 %, etc.) a été choisie (exemple : 0-25 % => 12,5 %). Pour certains sites spécifiques, la valeur haute a été choisie sur la base d'échanges avec le Sicos Biochimie.

2/ Pour les sites n'ayant pas donné cette proportion mais dont la production pour tiers de principes actifs a été estimée comme l'activité principale sur la base d'échanges avec le Sicos Biochimie, en particulier certains membres du syndicat, une fourchette 75-100 % a été appliquée, soit un ratio de 87,5 % de l'activité.

3/ Pour les autres sites dont les informations accessibles ne permettaient pas de juger de l'importance de la production pour tiers de principes actifs pour leur activité, un ratio moyen a été calculé sur la base des résultats de l'enquête (20 réponses au total). Les proportions indiquées par les répondants ont été pondérées par leur chiffre d'affaires généré par leur activité de production pour tiers, permettant d'établir un ratio moyen de 84 %.

Les ratios ont ensuite été appliqués à l'effectif total des sites, permettant d'obtenir l'effectif dépendant de la production pour tiers de principes actifs pour chacun des sites. Ces effectifs ont ensuite été agrégés pour obtenir cette donnée au niveau national.

⇒ Chiffre d'affaires généré par la production pour tiers de principes actifs pour la pharmacie (1,6 Md€)

Cette estimation a été construite en deux étapes :

1/ Le chiffre d'affaires total de chacun des sites a été estimé sur la base des informations disponibles pour chacun d'entre eux.

- Pour les répondants à l'enquête, il a été extrapolé sur la base du chiffre d'affaires renseigné pour la production pour tiers ;
- Pour les autres sites, l'information était généralement accessible grâce à des recherches complémentaires. Certains chiffres d'affaires n'étaient disponibles qu'à l'échelle de l'entreprise ou du groupe. Dans ces situations spécifiques, si les sites de production dans le périmètre de l'étude concernaient l'essentiel de l'activité du groupe, le chiffre d'affaires du groupe a été reporté directement pour les sites concernés en évitant les redondances. Si les sites de production ne concernaient pas

l'essentiel de l'activité, le chiffre d'affaires a été estimé au prorata de l'effectif de ces sites par rapport à l'effectif total du groupe ;

- Pour les sites pour lesquels l'information n'était pas accessible (proportion marginale), le chiffre d'affaires a été calculé sur la base du chiffre d'affaires de sites similaires en termes de nombre d'emplois.

2/ Le ratio de production pour tiers de principes actifs dans le chiffre d'affaires calculé pour l'effectif a été appliqué au chiffre d'affaires de chacun des sites du périmètre. Leur agrégation a permis d'estimer un chiffre d'affaires national généré par la production pour tiers de principes actifs pour la pharmacie.

Production pour tiers de médicaments

⇒ Effectifs pharmaceutiques

Les effectifs pharmaceutiques globaux ont pu être calculés sur la base des effectifs de chacun des sites transmis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les 71 sites de production pour tiers de médicaments ont été isolés de l'ensemble des 124 sites avec une activité de production pour tiers de médicaments pour calculer leur effectif (12 014).

⇒ Chiffre d'affaires de la production pour tiers de médicaments (1 970 Md€)

Le chiffre d'affaires global de la production pour tiers de médicaments a été estimé en agrégeant les chiffres d'affaires de chacun des sites de production dans le périmètre de l'étude.

Ces données ont été issues de recherches dédiées sur des bases de données publiques, en prenant soin de distinguer la part générée par les sites au sein du périmètre d'étude lorsque le chiffre d'affaires n'était disponible qu'à l'échelle du groupe. Pour ce faire, une méthodologie similaire à celle suivie pour les sites de production de principes actifs a été utilisée.

* *

*

ANNEXE 2 – LISTE DES SITES ET ENTREPRISES

Production de principes actifs

Les soixante-dix-neuf sites suivants de production de principes actifs avec production pour tiers ont été inclus dans le périmètre d'analyse :

Nom du site de production	Code postal	Commune
3M FRANCE	45300	PITHIVIERS
ALGUES ET MER	29242	ILE D'OUessant
AMPHASTAR FRANCE PHARMACEUTICALS - ERAGNY SUR EPTE	60590	ERAGNY SUR EPTE
AXYNTIS - ALL'CHEM	03100	MONTLUCON
AXYNTIS - CENTIPHARM	06130	GRASSE
AXYNTIS - ORGAPHARM	45300	PITHIVIERS
AXYNTIS - SYNTHEXIM	62100	CALAIS
AXYNTIS - SYNTHEXIM	62100	CALAIS
BAYER HEALTHCARE SAS	64140	LONS
BIO ELPIDA	69800	SAINT PRIEST
BIOVITIS	15400	ST ETIENNE DE CHOMEIL
BORAX Français	59210	COUDEKERQUE BRANCHE
BRETAGNE CHIMIE FINE	56140	PLEUCADEUC
CELLFORCURE	91940	LES ULIS
DAIICHI SANKYO ALTKIRCH SARL	68130	ALTKIRCH
DANISCO LANDERNEAU	29207	LANDERNEAU
DIVERCHIM	95700	ROISSY EN FRANCE
ERAS Labo	38330	SAINT NAZAIRE LES EYMES
ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG- ATLANTIC BioGMP	44800	SAINT HERBLAIN
EURAND FRANCE	60180	NOGENT SUR OISE
EUTICALS SAS	47240	BON ENCONTRE
EUTICALS SAS	47400	TONNEINS
EVONIK REXIM	80400	HAM
FAREVA LA VALLEE	43700	SAINT GERMAIN LAPRADE
FAREVA ROMAINVILLE	93230	ROMAINVILLE
FAREVA VALDEPHARM	27100	VAL DE REUIL
GUERBET	56607	LANESTER
HOLIS TECHNOLOGIES	64170	LACQ
HTL	35133	JAVENE
INDENA SAS	37095	TOURS
INNOVIA 3I-INNOVATIVE INGREDIENTS INDUSTRIES	63380	PONTAUMUR
INVIVOGEN	31405	TOULOUSE
ISALTIS - GIVAUDAN - LAVIROTTE	69008	LYON
ISOCEM	92230	GENNEVILLIERS
ISOCEM	45300	PITHIVIERS
ISOCEM	91710	VERT LE PETIT
LA MESTA CHIMIE FINE	06830	GILETTE
LAB-SERVICE S.A.	71960	LA ROCHE VINEUSE
LALLEMAND	15130	SAINT SIMON
LFB BIOMANUFACTURING	30100	ALES
LYOFAL	13300	SALON DE PROVENCE
M2I SALIN	13129	ARLES
MINAKEM BEUVRY PRODUCTION	59310	BEUVRY LA FORET
MINAKEM DUNKERQUE PRODUCTION	59640	DUNKERQUE
NORCHIM	60340	SAINT LEU D'ESSERENT
NOVACYL	69190	SAINT FONS
NOVACYL	38150	ROUSSILLON
NOVASEP - FINORGA	38670	CHASSE SUR RHONE
NOVASEP - FINORGA	64150	MOURENX
NOVASEP - SERIPHARM	72100	LE MANS
PCAS - EXPANSIA	30390	ARAMON
PCAS - PROD CHIMIQUE AUXIL SYNTHESE	61410	COUTERNE
PCAS - PROD CHIMIQUE AUXIL SYNTHESE	78520	LIMAY
PCAS - VLG CHEM	92390	VILLENEUVE-LA-GARENNE
PHARMASYNTHSE	76320	SAINT PIERRE LES ELBEUF
PHARMATIS - ALUPHARM	60200	COMPIEGNE

Nom du site de production	Code postal	Commune
PHARMATIS - ALUPHARM	60200	COMPIEGNE
PIERRE FABRE MÉDICAMENT - Plantes & Industrie	81600	GAILLAC
POLYPEPTIDE LABORATORIES FRANCE	67100	STRASBOURG
PX THERAPEUTICS	38040	GRENOBLE
ROOWIN SA	63203	RIOM
ROQUETTE FRERES	62136	LESTREM
SAF-ISIS - ENNOLYS	40140	SOUSTONS
SANOFI CHIMIE	30390	ARAMON
SANOFI CHIMIE	64150	MOURENX
SANOFI CHIMIE	04201	SISTERON
SANOFI CHIMIE	56800	PLOERMEL
SANOFI CHIMIE	63480	VERTOLAYE
SANOFI CHIMIE	94400	VITRY SUR SEINE
SANOFI CHIMIE	76410	SAINT AUBIN LES ELBEUF
SERATEC	28190	COURVILLE SUR EURE
SERVIER - ORIL INDUSTRIE	76210	BOLBEC
SERVIER - ORIL INDUSTRIE (Site de Baclair)	76210	BOLBEC
SIEGFRIED ST VULBAS SAS	01150	SAINT VULBAS
GUERBET - SIMAFEX	17230	MARANS
SPI PHARMA	13240	SEPTEMES LES VALLONS
STANIPHARM	54250	CHAMPIGNEULLES
SYNKEM	21300	CHENOVE
SYNPROSIS - PROVEPEP	13710	FUVEAU
ZAMBON GROUP - ZACH SYSTEM	49242	AVRILLE

Ces sites sont détenus par cinquante-cinq entreprises :

- 3M FRANCE
- ALGUES ET MER
- AMPHASTAR FRANCE PHARMACEUTICALS
- AXYNTIS
- BAYER HEALTHCARE SAS
- BIO ELPIDA
- BIOVITIS
- BORAX FRANÇAIS
- BRETAGNE CHIMIE FINE
- CELLFORCURE
- DAIICHI SANKYO
- DANISCO LANDERNEAU
- DIVERCHIM
- ERAS LABO
- ÉTABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG- ATLANTIC BIOGMP
- EURAND FRANCE
- EUTICALS
- EVONIK REXIM
- FAREVA
- GUERBET
- HOLIS TECHNOLOGIES
- HTL
- INDENA SAS
- INNOVIA 3I-INNOVATIVE INGREDIENTS INDUSTRIES
- INVIVOGEN
- ISALTIS

- ISOCHEM
- LA MESTA CHIMIE FINE
- LAB-SERVICE
- LALLEMAND
- LFB BIOMANUFACTURING
- LYOFAL
- M2I SALIN
- MINAKEM
- NORCHIM
- NOVACYL
- NOVASEP
- PCAS
- PHARMASYNTHÈSE
- PHARMATIS
- PIERRE FABRE MÉDICAMENT - PLANTES & INDUSTRIE
- POLYPEPTIDE LABORATORIES FRANCE
- PX' THERAPEUTICS
- ROOWIN
- ROQUETTE FRÈRES
- SAF-ISIS - ENNOLYS
- SANOFI CHIMIE
- SERATEC
- SERVIER
- SIEGFRIED
- SPI PHARMA
- STANIPHARM
- SYNKEM
- SYNPROSIS - PROVEPEP
- ZAMBON GROUP - ZACH SYSTEM

Par ailleurs, les treize sites suivants ont été identifiés comme produisant des principes actifs pour leur propre compte :

Nom du site de production	Code postal	Commune
GENZYME POLYCLONALS SAS	69280	MARCY L'ETOILE
GENZYME POLYCLONALS SAS	69007	LYON
INSTITUT DE RECHERCHE PIERRE FABRE	81600	GAILLAC
INSTITUT DE RECHERCHE PIERRE FABRE- CENTRE D'IMMUNOLOGIE	74160	SAINT JULIEN EN GENEVOIS
LFB BIOMEDICAMENTS	59000	LILLE
MERCK BIODEVELOPMENT	33650	MARTILLAC
MERCK SANTE	62100	CALAIS
MERCK SANTE	69330	MEYZIEU
NOVARTIS PHARMA SAS	68330	HUNINGUE
SANOFI PASTEUR	69280	MARCY L'ETOILE
SANOFI PASTEUR	27100	VAL-DE-REUIL
SANOFI PASTEUR NVL - NEUVILLE SUR SAONE	69250	NEUVILLE SUR SAONE
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE	45200	AMILLY

Production pour tiers de médicaments

Soixante et onze sites de pure production pour tiers de médicaments ont été intégrés à l'analyse :

Nom du site de production	Code post	Commune
AENOVA FRANCE - SAINT QUENTIN FALLAVIER	38070	SAINT QUENTIN FALLAVIER
AMATSIGROUP - IDRON	64320	IDRON
AMATSIGROUP - PEYRUIS	04310	PEYRUIS
AMATSIGROUP - SAINT GELY DU FESC	34980	ST GELY DU FESC
BIO ELPIDA - SAINT PRIEST	69800	ST PRIEST
CAPSUGEL FRANCE - ILLKIRCH	67400	ILLKIRCH GRAFFENSTADEN
CAPSUGEL PLOERMEL - PLOERMEL	56803	PLOERMEL
CARBOGEN AMCIS SAS - RIOM	63200	CELLULE
CATALENT FRANCE BEINHEIM SA - BEINHEIM	67930	BEINHEIM
CATALENT FRANCE LIMOGES SAS - LIMOGES	87000	LIMOGES
CENEXI - FONTENAY SOUS BOIS	94120	FONTENAY SOUS BOIS
CENEXI - OSNY	95520	OSNY
CREAPHARM - SODIA REIMS	51100	REIMS
CREAPHARM - STRADIS	51100	REIMS
CREAPHARM SAS	33187	LE HAILLAN
D2M SANTE - VEYRE MONTON	63960	VEYRE MONTON
DELPHARM BRETIGNY - BRETIGNY SUR ORGE	91220	BRETIGNY SUR ORGE
DELPHARM DIJON	21800	QUETIGNY
DELPHARM EVREUX - EVREUX	27000	EVREUX
DELPHARM GAILLARD	74240	GAILLARD
DELPHARM HUNINGUE SAS - HUNINGUE	68330	HUNINGUE
DELPHARM LILLE SAS - LYS LEZ LANNOY	59390	LYS LES LANNOY
DELPHARM LYON	69007	LYON
DELPHARM REIMS - REIMS	51100	REIMS
DELPHARM TOURS	37170	CHAMBRAY LES TOURS
EDEC - SAINT AMANT TALLENDE	63450	CHANONAT
FAMAR L'AIGLE	61300	L AIGLE
FAMAR LYON - SAINT GENIS LAVAL	69230	SAINT GENIS LAVAL
FAMAR ORLEANS - ORLEANS	45071	ORLEANS
FAMAR SAINT-REMY	28380	ST REMY SUR AVRE
FAREVA - AEROFARM - MARSEILLE	13016	MARSEILLE
FAREVA - ARDEPHARM - TOURNON	07300	TOURNON SUR RHONE
FAREVA - EXCELVISION - ANNONAY	07100	ANNONAY
FAREVA - FARMACLAIR - HEROUVILLE SAINT CLAIR	14200	HEROUVILLE ST CLAIR
FAREVA - FARMEA - ANGERS	49000	ANGERS
FAREVA - SPPH - QUETIGNY	21800	QUETIGNY
FAREVA - SPPH - SAINT QUENTIN FALLAVIER	38290	SAINT QUENTIN FALLAVIER
FAREVA - VALDEPHARM - VAL DE REUIL	27100	VAL DE REUIL
FAREVA AMBOISE - POCE SUR CISSE	37530	POCE SUR CISSE
HAUPT PHARMA LIVRON - LIVRON SUR DROME	26250	LIVRON SUR DROME
LABORATOIRE AJC PHARMA	16120	CHÂTEAUNEUF SUR CHARENNE
LABORATOIRE ELAIAPHARM	06904	VALBONNE
LABORATOIRE PASQUIER - DOMAZAN	30390	DOMAZAN
LABORATOIRES CHEMINEAU - VOUVRAY	37210	VOUVRAY
LABORATOIRES GALENIQUES VERNIN - DAMMARIE LES LYS	77190	DAMMARIE LES LYS
LABORATOIRES GALENIQUES VERNIN CAPSULES - DAMMARIE LES LYS	77190	DAMMARIE LES LYS
LABORATOIRES LYOCENTRE	15004	AURILLAC
LABORATOIRES M. RICHARD	26270	SAULCE
LABORATOIRES MACORS	89000	AUXERRE
LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES RODAEL - BIERNE	59380	BIERNE
LABORATOIRES PLASTO SANTE	21300	CHENOVE
LABORATOIRES THELFAR - UZES	30700	UZES
LAPHAL INDUSTRIES	13718	ALLAUCH
LAPHAL INDUSTRIES - ROUSSET	13106	ROUSSET

Nom du site de production	Code post	Commune
MEDA MANUFACTURING - MERIGNAC	33700	MERIGNAC
NEXTPHARMA SAS - LIMAY	78520	LIMAY
PANPHARMA - BEIGNON	56380	BEIGNON
PATHEON FRANCE - BOURGOIN JALLIEU	38300	BOURGOIN JALLIEU
PHARMATIS - ESTREES SAINT DENIS	60190	ESTREES ST DENIS
RECIPHARM FONTAINE SAS	21121	FONTAINE LES DIJON
RECIPHARM MONTS - MONTS	37260	MONTS
RECIPHARM PESSAC - PESSAC	33608	PESSAC
SYNERLAB - LABORATOIRES BTT - ERSTEIN	67150	ERSTEIN
SYNERLAB - PHARMASTER - ERSTEIN	67150	ERSTEIN
SYNERLAB - SOPHARTEX - VERNOUILLET	28500	VERNOUILLET
SYNERLAB - SYNERLAB DEVELOPPEMENT	45077	ORLEANS
THEPENIER PHARMA-INDUSTRIE	61400	SAINT-LANGIS-LES-MORTAGNE
UNITHER - AMIENS	80084	AMIENS
UNITHER - COUTANCES	50211	COUTANCES
UNITHER INDUSTRIES - GANNAT	03800	GANNAT
UNITHER LIQUID MANUFACTURING - COLOMIERS	31773	COLOMIERS

Ces sites de pure production pour tiers de médicaments sont détenus par trente-cinq entreprises :

- AENOVA FRANCE
- AMATSIGROUP
- BIO ELPIDA
- CAPSUGEL FRANCE
- CARBOGEN AMCIS
- CATALENT FRANCE
- CENEXI
- CREAPHARM
- D2M SANTE
- DELPHARM
- EDEC
- FAMAR
- FAREVA
- HAUPT PHARMA
- LABORATOIRE AJC PHARMA
- LABORATOIRE ELAIAPHARM
- LABORATOIRE PASQUIER
- LABORATOIRES CHEMINEAU
- LABORATOIRES GALENIQUES VERNIN
- LABORATOIRES LYOCENTRE (BIOSE)
- LABORATOIRES M. RICHARD
- LABORATOIRES MACORS
- LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES RODAEL
- LABORATOIRES PLASTO SANTE
- LABORATOIRES THELFAR
- LAPHAL INDUSTRIES
- MEDA MANUFACTURING
- NEXTPHARMA
- PANPHARMA

- PATHÉON FRANCE
- PHARMATIS
- RECIPHARM
- SYNERLAB
- THEPENIER PHARMA
- UNITHER

Cinquante-sept producteurs pour tiers de médicaments avec une utilisation pour leur propre compte ont par ailleurs été identifiés :

Nom du site de production	Code post	Commune
BEAUFOUR IPSEN INDUSTRIE - DREUX	28100	DREUX
BIOLUZ	64500	SAINT JEAN DE LUZ
BRISTOL-MYERS SQUIBB - AGEN	47000	AGEN
BRISTOL-MYERS SQUIBB - LE PASSAGE	47520	LE PASSAGE
CHIESI SA - LA CHAUSSEE SAINT VICTOR	41260	LA CHAUSSEE ST VICTOR
COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE - MELUN	77000	MELUN
DEBREGEAS ET ASSOCIES PHARMA - D&A PHARMA - HOUDAN	78550	HOUDAN
Ethypharm	78550	HOUDAN
ETHYPHARM	28170	CHATEAUNEUF EN THYMER
ETHYPHARM - LE GRAND QUEVILLY	76120	LE GRAND QUEVILLY
FRESENIUS KABI FRANCE - LOUVIERS	27400	LOUVIERS
GIFRER BARBEZAT - DECINES CHARPIEU	69150	DECINES CHARPIEU
GLAXOSMITHKLINE - EVREUX	27000	EVREUX
GLAXOSMITHKLINE - MAYENNE	53100	MAYENNE
GLAXOSMITHKLINE - ST-AMAND-LES-EAUX	59230	ST-AMAND-LES-EAUX
INNOTHERA CHOUZY - CHOUZY SUR CISSE	41150	CHOUZY SUR CISSE
JANSSEN CILAG	27100	VAL DE REUIL
LABORATOIRE AGUETTANT - CHAMPAGNE	07340	CHAMPAGNE-SERRIERES
LABORATOIRE AGUETTANT - LYON	69007	LYON 07
LABORATOIRE CHAUVIN - MONTPELLIER	34961	MONTPELLIER
LABORATOIRE HEPATOUM - SAINT YORRE	03270	ST YORRE
LABORATOIRE RENAUDIN - ITXASSOU	64250	ITXASSOU
LABORATOIRES ALCON - KAYSERSBERG	68240	KAYSERSBERG
LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI - SAINT VICTOR	03410	ST VICTOR
LABORATOIRES CHAIX ET DU MARAIS	41260	LA CHAUSSEE ST VICTOR
LABORATOIRES EXPANSCIENCE - EPERNON	28230	EPERNON
LABORATOIRES GALDERMA	74540	ALBY SUR CHERAN
LABORATOIRES GILBERT - HEROUVILLE SAINT CLAIR	14200	HEROUVILLE ST CLAIR
Laboratoires IPHYM	69330	JONAGE
Laboratoires Merck Sharp & Dohme - Chibret	63200	CELLULE
LABORATOIRES URGO - CHEVIGNY SAINT SAUVEUR	21800	CHEVIGNY ST SAUVEUR
LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE	45520	GIDY
MEDAC SAS	69007	LYON
MERCK SANTE - SEMOY	45400	SEMOY
MYLAN LABORATORIES SAS - CHATILLON SUR CHALARONNE	01400	CHATILLON SUR CHALARONNE
NOVO NORDISK - CHARTRES	28000	CHARTRES
NORGINE PHARMA - DREUX	28100	DREUX
PANPHARMA - LUITRE	35133	LUITRE
PHARMA DEVELOPPEMENT - CORBIGNY	58800	CORBIGNY
PHARMEAL LABORATOIRES - MONTS	37260	MONTS
PIERRE FABRE DERM COSMETIQUE - AVENE	34260	AVENE
PIERRE FABRE DERM COSMETIQUE - CASTRES	81100	CASTRES
PIERRE FABRE DERM COSMETIQUE - SOUAL	81580	SOUAL
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION	64320	IDRON
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION	64320	IDRON
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION - AIGNAN	32290	AIGNAN
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION - GIEN	45500	ARRABLOY
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - COMPIEGNE	60205	COMPIEGNE
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - LE TRAIT	76580	LE TRAIT
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - LISIEUX	14100	LISIEUX
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - MAISONS ALFORT	94700	MAISONS ALFORT
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - QUETIGNY	21800	QUETIGNY
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - TOURS	37100	TOURS
SEPTODONT SAS - SAINT MAUR DES FOSSES	94100	ST MAUR DES FOSSES
SYMATESE - CHAPONOST	69630	CHAPONOST
TEVA SANTE	58000	NEVERS
TEVA SANTE	89100	SENS

ANNEXE 3 – MÉTHODOLOGIE DE LA PHASE QUANTITATIVE

L'étude a donné lieu à une enquête auprès des sites de production des principes actifs pour compte de tiers et de la production pour tiers de médicaments de médicaments. Cette phase quantitative visait à s'assurer de la représentativité des répondants à cette enquête :

- par un examen de la ventilation des répondants par taille et activités des sites ;
- par une estimation d'agrégats économiques (montants des ventes des produits concernées, taux d'investissement, taux de marge et taux d'exportation) de la population de l'étude à partir des données de la statistique publique.

Représentativité des répondants (53 sites)

La liste des sites de production (niveau établissement) a été obtenue à partir du recensement 2015 des sites de production réalisé par l'ANSM.

L'enquête a ciblé les deux modèles de production plus spécifique de l'étude, soit **les producteurs pour tiers de médicaments dit « purs » majoritairement sous-traitants** et les **fabricants de principes actifs pour compte de tiers (et non compte propre)**. Ces deux populations apparaissent en effet comme étant les modèles dominants au vu des caractéristiques des sites de production recensés par l'ANSM et leur effectif associé à chaque population, soit 53 sites contre 71 sites pour les producteurs pour tiers de médicaments et 13 sites contre 79 sites pour les fabricants de principes actifs.

Les taux de réponse par activité **pour les principes actifs pour tiers** sont de 12,5 % à 42 %, les deux activités principales de l'étude (industrie chimique et pharmaceutique) sont cependant représentées de manière correcte et homogène. Par taille, on note toutefois une faible représentativité des sites de petite taille (14 %), notamment pour l'industrie chimique (un seul répondant).

Les taux de réponse par activité pour **les producteurs pour tiers de médicaments purs** sont de 17 % à 38 %, l'activité de l'industrie pharmaceutique est assez bien représentée. Par taille la représentativité est supérieure pour les sites de grande taille (40 %) que de petite taille (26 %), mais elle reste assez correcte et homogène.

Les sites de petite taille sont au final moins représentés, ce qui explique un taux de couverture des répondants en effectifs plus satisfaisant qu'en nombre de sites.

[XX]=nombre de répondants à l'enquête

Activité	APET	Tranche d'effectif			TOTAL
		<100	100-250	>250	
Producteur pour tiers de médicaments autres	Industrie chimique		1	1	2
	Industrie pharmaceutique	17	18	10	45
	Commerce de gros	1	1		2
	Entreposage	1			1
	Sièges sociaux		1		1
	Recherche-développement	1			1
	Activités scientifiques et techniques spécialisées	1			1
	TOTAL	21	21	11	53

Activité	APET	Tranche d'effectif			TOTAL
		<100	100-250	>250	
Producteur tiers pour de médicaments_purs	Industrie pharmaceutique	19 [7]	11 [4]	31 [12]	61 [23]
	Autres industries manufacturières		1		1
	Commerce de gros	1			1
	Entreposage	1			1
	Recherche-développement	4	1	1 [1]	6 [1]
	Activités administratives	2			2
	TOTAL	27 [7]	12 [4]	32 [13]	71 [24]

Activité	APET	Tranche d'effectif			TOTAL
		<100	100-250	>250	
Principes actifs propres	Industrie pharmaceutique		1	9	10
	Recherche-développement		3		3
	TOTAL		4	9	13
Principes actifs _tiers	IAA	2	2 [1]	1	5 [1]
	Industrie chimique	11 [1]	13 [9]	15 [7]	39 [16]
	Industrie pharmaceutique	8 [3]	3	15 [8]	26 [11]
	Recherche-développement	6 [1]	1	1	8 [1]
	Activités de location bail	1			1
	TOTAL	28 [4]	19 [10]	32 [15]	79 [30]

Estimation des agrégats économiques

Sources de la statistique publique mobilisée

La statistique publique d'entreprises repose sur le système d'information dénommé **Ésane** (*Élaboration des statistiques annuelles d'entreprises*) comprenant deux enquêtes structurales :

1. l'**ESA** : enquête structurelle annuelle ;
2. l'**EAP** : enquête annuelle de production sur le champ Industrie uniquement.

L'EAP permet une approche des montants facturés par produits industriels finis (liste ProdCom) et des modèles de production de ces produits visant à isoler la production pour compte propre de la production pour compte de tiers (sous-traitance reçue).

Le système Ésane enrichi de la source fiscale fournit des informations par secteur d'entreprises (déterminé par l'activité principale APE) sur les principaux ratios de ces entreprises (taux d'investissement, taux d'exportation, taux de marge). Les **résultats de 2010 à 2014** de ces deux sources ont été mobilisés.

Méthodologie mise en œuvre

Le périmètre des entreprises de l'étude

On disposait de deux sources d'information :

- la liste des sites de production (siren-siret) de principes actifs pour compte de tiers et de la production pour tiers de médicaments obtenue par l'ANSM relative aux demandes d'autorisation de mises sur le marché des médicaments ;
- la liste des produits au niveau ProdCom jugés pertinents pour l'étude.

Pour les produits relevant de la *fabrication des produits pharmaceutiques de base* (CPF 21.10), les modèles de production correspondant à la vente à des tiers (sur catalogue ou dans une relation de sous-traitance reçue) ont été retenus ; pour les produits relevant de la *fabrication de préparations pharmaceutiques* (CP 21.20), seuls les modèles de production correspondant à une relation de sous-traitance reçue ont été retenus.

Une expertise du périmètre a ensuite été menée de la manière suivante :

1. en repérant l'absence d'entreprises de poids important pour un produit pertinent dans la liste des sites ;
2. en validant la liste des entreprises au vu de leurs montants de facturations pour les produits pertinents.

Ce travail a conduit à identifier certains produits, notamment de fabrication d'acides aminés, à destination pour certaines entreprises de l'industrie agroalimentaire (compléments alimentaires pour animaux, produits phytosanitaires...) et non de l'industrie pharmaceutique. Certaines entreprises ont ainsi été écartées. À l'inverse, certaines entreprises industrielles absentes de la liste fournie ont été considérées : il s'avère en effet que la demande d'autorisation n'est pas nécessairement rattachée à l'entreprise industrielle au sein du groupe mais à une filiale d'activité administrative.

Les agrégats économiques : une approche selon les produits et une approche selon le secteur d'appartenance

À partir de la population des entreprises ainsi constituée, les agrégats suivants ont été estimés :

- **montants des facturations de 2010 à 2014** pour les produits concernés relatifs à la fabrication des principes actifs et à la production pour tiers de médicaments (sous-traitance des préparations pharmaceutiques) par modèle de production ;
- **nombre d'entreprises concernées ;**
- pour ces entreprises, selon leur activité principale, **calcul des taux médians²⁵⁶ d'investissement, de marge et d'exportation sur la période 2010-2014**. Il est à noter que l'estimation de ces ratios est relative à une approche dite sectorielle et non sur le périmètre délimité de l'étude. Ainsi, les ratios calculés peuvent refléter la « santé » économique d'autres branches secondaires de l'entreprise, comme l'activité de commerce, de recherche-développement ou d'autres branches sectorielles. De ce fait, les résultats exposés ci-dessus peuvent **diverger plus ou moins sensiblement** de la mesure qualitative collectée auprès des sites de production sur le seul périmètre de production concerné.

²⁵⁶ La moyenne des taux était trop sensible au niveau atypique de certaines entreprises pour certaines années. Le taux moyen ne reflétait pas la diversité des taux notamment des petites structures.

Résultats

Montants des facturations selon les produits et le modèle de production relatifs à l'étude

Pour la production pour tiers de médicaments, ont été isolés les producteurs pour tiers de médicaments dits « purs » dont l'activité de sous-traitance est majoritaire (plus de 80 %).

Source : EAP 2014

Année	Produit	Modèle de production	Montants de facturation (k€)	Nombre d'entreprises
2010	Principes actifs	Compte propre	1 209	46
		Sous-traitance reçue	118	9
	production pour tiers de médicaments	Sous-traitance	2 083	64
		Dont poids de la sous-traitance >80% du montant total des facturations	1 831	45
2011	Principes actifs	Compte propre	1 439	47
		Sous-traitance reçue	137	9
	production pour tiers de médicaments	Sous-traitance	2 161	67
		Dont poids de la sous-traitance >80% du montant total des facturations	2 048	46
2012	Principes actifs	Compte propre	1 422	56
		Sous-traitance reçue	146	11
	production pour tiers de médicaments	Sous-traitance	2 027	71
		Dont poids de la sous-traitance >80% du montant total des facturations	1 941	51
2013	Principes actifs	Compte propre	1 348	61
		Sous-traitance reçue	158	15
	production pour tiers de médicaments	Sous-traitance	2 012	72
		Dont poids de la sous-traitance >80% du montant total des facturations	1 917	51
2014	Principes actifs	Compte propre	1 163	60
		Sous-traitance reçue	134	14
	production pour tiers de médicaments	Sous-traitance	2 038	76
		Dont poids de la sous-traitance >80% du montant total des facturations	1 916	51

Ratios structurels de la population d'entreprises du périmètre de l'étude selon leur activité principale (fabrication de produits pharmaceutiques de base et fabrication de médicaments)

Source : Ésane 2014

Activité principale	Taux de marge médian				
	2010	2011	2012	2013	2014
21.10	0.36	0.27	0.30	0.21	0.20
21.20 ²⁵⁷	0.20	0.22	0.25	0.22	0.19
Autres activités ²⁵⁸	0.23	0.19	0.14	0.19	0.17

Source : Ésane 2014

Activité principale	Taux d'exportation médian				
	2010	2011	2012	2013	2014
21.10	0.80	0.80	0.59	0.54	0.31
21.20	0.16	0.25	0.25	0.31	0.24
Autres activités	0.52	0.52	0.54	0.60	0.55

Source : Ésane 2014

Activité principale	Taux d'investissement médian				
	2010	2011	2012	2013	2014
21.10	0.09	0.11	0.16	0.17	0.19
21.20	0.11	0.11	0.11	0.10	0.10
Autres activités	0.12	0.09	0.15	0.13	0.15

²⁵⁷ Les producteurs pour tiers de médicaments retenus ici sont ceux dont l'activité de sous-traitance représente plus de 80 % de leurs facturations totales.

²⁵⁸ La population des entreprises de l'étude déterminée à partir des produits concernés et du modèle de production associé comprend des entreprises dont l'activité principale n'est pas l'industrie pharmaceutique ; ces « autres » activités sont principalement commerce de produits pharmaceutiques et services dont la recherche et développement.

GLOSSAIRE

- ADPIC : Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce.
- AMM : autorisation de mise sur le marché.
- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- API : *Active Principle Ingredient* ou principe actif en français.
- CDMO : *Contract Development Manufacturing Officer*. Terme anglophone désignant les producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments intervenant pour compte de tiers avec une offre également de développement clinique.
- CMO : *Contract Manufacturing Officer*. Terme anglophone désignant les producteurs de principes actifs et les producteurs pour tiers de médicaments intervenant pour compte de tiers.
- CRO : *Contract Research Officer*. Terme anglophone désignant les sous-traitants intervenant pour le compte de laboratoires à l'étape de recherche.
- Croissance externe : croissance du chiffre d'affaires d'une entreprise liée à l'acquisition ou le rapprochement avec des sociétés concurrentes ou complémentaires.
- Croissance organique : croissance du chiffre d'affaires d'une entreprise liée à une augmentation de ses ventes en volume et/ou en prix.
- CSF : Comité stratégie de filière.
- CSIS : Conseil stratégique des industries de santé.
- EFCG : *European Fine Chemicals Group*.
- EMA : *European Medicines Agency* ou en français Agence européenne des médicaments.
- FDA : *Food and Drug Administration*.
- GMP : *Good Manufacturing Practices* ou en français bonne pratiques de fabrication. Elles s'appliquent à la fabrication de médicaments à usage humain ou vétérinaire.
- HQE : hygiène qualité environnement.
- HQSE : hygiène qualité sécurité environnement.
- OTC : *Over The Counter*. Acronyme désignant les médicaments vendus sans nécessité de prescription ou d'ordonnance et délivrés en officine.
- PMPRB : *Patented Medicine Prices Review Board*.
- Production pour tiers : la production pour tiers couvre dans l'étude les activités de production de principes actifs pour tiers (vente sur catalogue ou sous-traitance) et de production pour tiers de médicaments.
- Sous-capacité de production : situation dans laquelle la demande excède les capacités de production installées.
- Surcapacité de production : situation dans laquelle les capacités installées excèdent la demande.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Maillons couverts par l'étude dans la chaîne du médicament (source : Alcimed)	14
Figure 2 - Étapes de la production du principe actif et du médicament (source : Alcimed à partir de <i>L'Industrie pharmaceutique</i> – Keith D.Tait)	15
Figure 3 - Schéma d'un processus de synthèse organique (source : Environmental Protection Agency, 1993)....	18
Figure 4 - Schéma d'un processus de bioproduction par culture cellulaire (source : Bio3, IMT Editions).....	19
Figure 5 - Vie d'un médicament princeps et de son générique (source : Alcimed)	20
Figure 6 - Typologie des segments de marché pour la production de principes actifs et marché mondial en 2014 (source : Alcimed sur la base de données IMS Health)	21
Figure 7 - Typologie des segments de marché de la production de médicaments selon leur marché et la croissance de leurs ventes attendues à 2020 (source : Alcimed sur la base d'une consolidation de données bibliographiques).....	22
Figure 8 - Procédé de formulation d'une forme sèche (source : <i>L'Industrie Pharmaceutique</i> – Keith D.Tait)	23
Figure 9 - Répartition régionale des sites de production de principes actifs pour tiers en France en 2016 (source : Alcimed)	27
Figure 10 - Répartition régionale des effectifs liés à la production pour tiers de principes actifs en France en 2016 (source : Alcimed)	28
Figure 11 - Répartition régionale des sites de production de principes actifs pour leur propre compte en France en 2016 (source : Alcimed)	29
Figure 12 - Nature de la production des sites avec production pour tiers en France (source : Alcimed sur la base de données de l'ANSM).....	29
Figure 13 - Tissus régionaux de production de principes actifs hors sites de production pour leur propre compte (source : Alcimed sur la base de données de l'ANSM).....	30
Figure 14 - Part des trois premiers produits dans le chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs pour tiers selon la taille du site (source : enquête en ligne / n = 24)	31
Figure 15 - Part de l'export dans la production de principes actifs pour tiers (source : enquête en ligne / n = 27) ..	31
Figure 16 - Part de l'export dans le chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs pour tiers selon la taille des sites (source : enquête en ligne / n = 19).....	32
Figure 17 - Volume et année du dernier investissement d'ampleur des sites répondants de production de principes actifs pour tiers (source : enquête en ligne / n = 28)	34
Figure 18 - Croissance de l'activité de production pour tiers de principes actifs des répondants ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 29).....	34
Figure 19 - Évolution de l'effectif des sites avec production de principes actifs pour tiers ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 29).....	35
Figure 20 - Croissance de la production pour tiers de principes actifs et embauche ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 29).....	35
Figure 21 - Évolution du CA et progression des parts à l'export ces deux dernières années pour la production pour tiers de principes actifs (source : enquête en ligne / n = 17)	36
Figure 22 - Importance des ventes à l'international et dynamisme des parts à l'export pour la production pour tiers de principes actifs (source : enquête en ligne / n = 18).....	37
Figure 23 - Perspectives de croissance de la production pour tiers de principes actifs pour 2016 (source : enquête en ligne / n = 17)	37
Figure 24 - Perspectives de croissance et progression du CA ces deux dernières années dans la production pour tiers de principes actifs (source : enquête en ligne / n = 18).....	38
Figure 25 - Répartition régionale des sites de production pour tiers de médicaments en France en 2016 (source : Alcimed)	40
Figure 26 - Répartition régionale des effectifs de production pour tiers de médicaments en France en 2016 (source : Alcimed)	40
Figure 27 - Capacité de la production pour tiers de médicaments et formes galéniques (Source : Alcimed et Roland Berger/formes galéniques compilées par Alcimed pour 65 sites de production).....	41
Figure 28 - Production de princeps pour tiers (source : enquête en ligne / n = 24).....	42
Figure 29 - Production de génériques pour tiers (source : enquête en ligne / n = 24).....	42
Figure 30 - Part du chiffre d'affaires réalisée à l'export dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24).....	44
Figure 31 - Part du CA réalisée à l'export selon l'effectif du site dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24).....	44
Figure 32 - Part des exports réalisés au sein de l'UE dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24).....	45
Figure 33 – Taux d'investissement des entreprises façonnant pour tiers entre 2010 et 2014	46

Figure 34 - Année, volume et nature des investissements des purs producteurs pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne).....	47
Figure 35 - Croissance du chiffre d'affaires des purs producteurs pour tiers de médicaments ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 20).....	47
Figure 36 - Croissance du CA selon la taille des sites dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 20).....	48
Figure 37 - Évolution de l'effectif des purs producteurs pour tiers de médicaments ces deux dernières années (source : enquête en ligne / n = 24).....	49
Figure 38 - Évolution de l'effectif et taille des sites de production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24).....	49
Figure 39 - Évolution du CA des sites de production pour tiers de médicaments qui embauchent (source : enquête en ligne / n = 11).....	50
Figure 40 - Évolution de la part à l'export dans le CA ces deux dernières années dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 23).....	50
Figure 41 - Dynamique des exports selon la taille du site dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 23).....	51
Figure 42 - Dynamique des exports selon la croissance du CA dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 22).....	51
Figure 43 - Évolution anticipée du CA dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24).....	52
Figure 44 - Perspectives de croissance selon la taille des sites dans la production pour tiers de médicaments (source : enquête en ligne / n = 24).....	52
Figure 45 - Marché mondial de la production pour tiers de médicaments en 2015 par zone géographique (source : SCRIP Insights).....	58
Figure 46 - Évolution du prix brut des produits pharmaceutiques en France entre 2000 et 2016 (source : Insee - Nomenclature Coicop : 06.1.1 - Produits pharmaceutiques – indice : base 2015).....	59
Figure 47 - Marché "commercial" mondial des principes actifs en 2015 (source : Arthur D. Little pour l'EFCG Group).....	61
Figure 48 - Cœur de métier des producteurs pour tiers et diversification des prestations (source : Alcimed).....	63
Figure 49 - Principaux fabricants mondiaux de principes actifs pour tiers (source : analyse Alcimed sur la base de données Industry Guide et de recherches spécifiques sur les entreprises).....	68
Figure 50 - Principaux producteurs pour tiers de médicaments mondiaux (source : analyse Alcimed sur la base de données Vision Game et de recherches spécifiques sur les entreprises).....	69
Figure 51 - Attractivité des segments de marché de la production de principes actifs au niveau mondial (source : Alcimed).....	69
Figure 52 - Attractivité des segments de la production pour tiers de médicaments au niveau mondial (source : Alcimed).....	70
Figure 53 - Segments de niche et de masse dans la production pour tiers de médicaments au niveau mondial (source : Alcimed).....	71
Figure 54 - Positionnement mondial des producteurs de principes actifs pour tiers sur le territoire français selon les segments de marché (source : Alcimed).....	84
Figure 55 - Positionnement de la France sur les segments de la production de principes actifs pour tiers par rapport à deux modèles concurrentiels : Allemagne et Chine (source : Alcimed).....	85
Figure 56 - Positionnement mondial des producteurs pour tiers de médicaments pour tiers sur le territoire français selon les segments de marché (source : Alcimed).....	86
Figure 57 - Positionnement de la France sur les segments de la production pour tiers de médicaments par rapport à deux modèles concurrentiels : Allemagne et Chine (source : Alcimed).....	86
Figure 58 - Répartition en valeur des importations en France de produits pharmaceutiques de base au 1 ^{er} semestre 2015 (source : ITC).....	87
Figure 59 - Répartition en valeur des exportations de la France de produits pharmaceutiques de base au 1 ^{er} semestre 2015 (source : ITC).....	88
Figure 60 - Répartition en valeur des importations en France de médicaments en 2015 (source : ITC).....	88
Figure 61 - Répartition en valeur des exportations de médicaments de la France en 2015 (source : ITC).....	89
Figure 62 - Évolution des imports et des exports de médicaments de la France entre 2011 et 2015 (source : ITC).....	89
Figure 63 - Taux d'investissement des entreprises produisant des principes actifs pour tiers en France entre 2010 et 2014.....	102
Figure 64 - Année, volume et nature des investissements des purs producteurs pour tiers de médicaments en France (source : enquête en ligne).....	103
Figure 65 - Taux d'investissement et de marge des entreprises produisant des principes actifs pour tiers en France entre 2010 et 2014.....	104
Figure 66 - Décomposition du prix industriel d'un médicament (source : Alcimed, d'après des données de Roland Berger).....	104

Figure 67 - Intégration verticale dans la production de principes actifs pour tiers (source : Alcimed).....	111
Figure 68 - Capacité de la production pour tiers de médicaments et formes galéniques (Source : Alcimed et Roland Berger/formes galéniques compilées par Alcimed pour 65 sites de production).....	117
Figure 69 - Taux d'investissement et de marge des entreprises de production pour tiers de médicaments en France entre 2010 et 2014.....	119
Figure 70 - Intégration verticale dans la production pour tiers de médicaments (source : Alcimed)	123
Figure 71 - Résumé des stratégies concurrentielles dans la production pour tiers de médicaments (source : Alcimed) ..	125
Figure 72 - Évolution de l'emploi et du chiffre d'affaires de la production de principes actifs pour tiers en France à 2025 selon trois scénarios (source : Alcimed).....	131
Figure 73 - Évolution de l'emploi et du chiffre d'affaires de la production pour tiers de médicaments à 2025 selon trois scénarios (source : Alcimed).....	132
Figure 74 - Classement des dix actions selon la force et la temporalité de leur impact sur la compétitivité (source : Alcimed)	158
Figure 75 - Répartition des sites répondants à l'enquête en ligne par effectif	175

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Nombre d'entreprises et sites par activité étudiée en France en 2016 (source : Alcimed)	25
Tableau 2 - Principales entreprises dans la production de principes actifs pour tiers en France (source : Alcimed)	33
Tableau 3 - Principales acquisitions réalisées par des purs producteurs pour tiers de médicaments depuis 2009 en France (source : Alcimed)	43
Tableau 4 - Principales entreprises dans la production pour tiers de médicaments en France (source : Alcimed)	45
Tableau 5 - Parts de marché et dynamique de la vente de médicaments sur leurs principaux marchés (source : IMS Health)	56
Tableau 6 - Taille des marchés et importance du générique en 2011 et 2020 (source : PricewaterhouseCoopers)	57
Tableau 7 - Environnement d'affaires des producteurs pour tiers (source : Alcimed)	90
Tableau 8 - Forces et faiblesses de la production pour tiers de principes actifs sur le territoire français (source : Alcimed)	112
Tableau 9 - Forces et faiblesses de la production pour tiers de médicaments sur le territoire français (source : Alcimed)	126
Tableau 10 - Impacts comparatifs sur l'emploi et le chiffre d'affaires de la production pour tiers en France des différents scénarios (source : Alcimed)	132
Tableau 11 - Résumé des impacts attendus sur la production pour tiers en France des hypothèses structurantes du scénario tendanciel (source : Alcimed)	141
Tableau 12 - Résumé des impacts attendus sur la production de principes actifs pour tiers en France pour les différents champs d'hypothèses (source : Alcimed)	144
Tableau 13 - Résumé des impacts attendus sur la production pour tiers de médicaments pour les différents champs (source : Alcimed)	144
Tableau 14 - Exigences de construction du plan d'action (source : Alcimed)	155
Tableau 15 - Résumé des dix actions (source : Alcimed)	156

LISTE DES PERSONNES CONSULTÉES DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE

Alexander BRAMER, Boehringer Ingelheim
Amélie ARBORE, ISOCHEM
Aurélien GAILLARD, LGV
Aziz BENREBBAH, Sanofi Chimie
Carole RESMAN, Delpharm
Catherine McCARRON, Almac group
Daniel NOTE, LAPHAL Industries
Daniela ROHLOFF, Bayer Healthcare
Efrain FUNES, GSK
Franck MORINEAU, GSK
François-Xavier DE THIEULLOY, Famar
Gilles LEPERCQ, AXYNTIS
Guillaume GARDAN, Cenexi
Gwenaël SERVANT, Servier
Haibo QIAN, Simcere
Hervé COINUS, Laboratoires Elaiapharm
Jacques NAVELLOU, AXYS
Jean GUIGUI, Aerofarm,
Jean-François HILAIRE, Recipharm
Jean-Michel MARTINET, Valdepharm
Jean-Noël BAIL GSK
Jérôme DARDY, Delpharm
Jinqun YIN, Kanghong Pharmaceuticals
Laurence VERICEL, Sanofi Pasteur
Laurent CARMONA, ISALTIS-GIVAUDAN LAVIROTTE
Laurent FOURNEL, Euticals
Manuel BECKER, Sanofi
Maurice-Pierre PLANEL, CEPS
Öner TÜYLÜO LU, Sandoz
Pascal OURY, Ethypharm
Patrick BERGEAT, LFB
Peter STARTZEL, Vetter pharma
Philippe MOY, SIEGFRIED
Philippe SAULNIER, Unither
Pierre GIULIANO, La Mesta Chimie fine
Roseline LEONARD, Teva
Shuai WEN, Sinopharm
Simon GORING, BCM Specials
Simon NORRIS, AstraZeneca
Stéphane AGUETTANT, SPIS
Stéphane GUISADO, Recipharm
Stéphanie GIRARD, NOVACAP – NOVACYL
Thibaud DU MERLE, IPSEN
Torsten SCHMITZ, Rottendorf pharma
Vincent TESTAUD, PCAS
Vincent TOURAILLE, PCAS
Xavier MONJANEL, Laboratoires Chemineau
Yifan DOU, Hebei Zhongrun-CSPC Pharma

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

Études et rapports

- 11th Annual Outsourcing Survey*, par Contract Pharma, 2015.
- 2016 global salary forecast*, Korn Ferry Hay Group, 2016.
- Active Pharmaceutical Ingredient Market. Global forecast to 2020*, par MarketsandMarkets, 2015.
- Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*, par ANSM, 2014.
- API – global business development*, EFCEG, par Dr Gian Mario Baccalini, 2015.
- Baromètre de l'emploi 2015*, par Leem, 2015.
- Bilan économique 2015*, par Leem, 2015.
- Bilan économique 2016*, par Leem, 2016.
- Biomédicaments en France, état des lieux 2014*, par Leem, septembre 2014
- Biosimilars in Focus as Easy-to-Copy Large-Drug Expirations Wane*, Bloomberg Industry Report, novembre 2015.
- Chiffres clés du marché des compléments alimentaires en France*, par Synadiet, 2016.
- Competition in the World APIs Market*, Associazione Produttori Chimico Farmaceutici Generici, 2015
- Conjoncture de l'industrie française à l'hiver 2016*, par Coe-Rexecode, Groupe des Fédérations Industrielles, 2016.
- Contrat de filière du Comité stratégique de filière « chimie et matériaux » 2016/2017*, par le Comité stratégique de filière « chimie et matériaux », juin 2016.
- Contrefaçon de médicaments et organisations criminelles*, par Institut international de recherche anti contrefaçon de médicaments, 2013.
- Contrôle des matières premières dans l'industrie pharmaceutique*, par Pierre-Antoine Bonnet, Matinale des experts chimistes de France, 2014.
- CRAMS market in Germany*, par Research Moz, 2014.
- Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier trimestre 2015*, Dossier de presse de l'Assurance Maladie, 2015.
- Étude Intelligence.360*, par ImsHealth, 2016.
- Étude par événements de vie sur la complexité : volet entreprise*, par SGMAP, 2013.
- Évaluation de la politique française des médicaments génériques*, par l'Inspection générale des affaires sociales, 2012.
- German biomanufacturing guide*, par Germany Trade and Invest, 2011.
- Global Healthcare CMO Market: Trends & Opportunities (2015-2020)*, par Daedal Research, 2015
- Global syrups market - Analysis, Technologies & Forecasts Report 2016-2020*, par BusinessWire, 2016
- High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPI) Market Analysis*, par Grand View Research, 2016.
- Industrie du médicament : mettre la fiscalité en perspective*, rapport d'information n°427 au Sénat, par M. Jean-Jacques JEGOU, 2008.
- Inhalation and Nasal Spray Generic Drugs Market - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast 2015 – 2023*, par TransparencyMarketResearch, 2016
- L'industrie pharmaceutique canadienne et ses perspectives*, par Industrie Canada, 2014.
- L'industrie pharmaceutique, l'innovation et la Chine*, par IHEST, 2015.
- La chimie fine pharmaceutique - Prévisions 2014 et perspectives à moyen terme, paysage concurrentiel et axes de développement des opérateurs*, par Xerfi, 2014.
- La production pharmaceutique en France*, Colloque Leem – Usine Nouvelle, 2012.
- La production pharmaceutique en France*, par Roland Berger, 2013.
- La santé en 2030*, par Asterès, 2015.

La façonnage pharmaceutique, par Xerfi, 2015.

Le marché du médicament en Suisse, par Interpharma, 2015.

Le marché pharmaceutique indien, par Data Monitor, 2014.

Le prix des médicaments de 2000 à 2010, par l'Insee.

Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont déterminés ?, par France Stratégie, note d'analyse, 2014.

Les Médicaments falsifiés. Plus qu'un Scandale, un Crime, par l'Académie Nationale de Médecine, 2015.

Les politiques environnementales ont-elles une incidence sur les chaînes de valeur mondiales ?, par l'OCDE, 2016.

Observatoire des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France, par Arthur D. Little, 2014.

Perspectives du marché mondial des biosimilaires, par Smart Pharma Consulting, 2015.

Pharma-Data 2015, par German Pharmaceutical Industry Association.

Potential GNP, its measurement and significance, par Arthur M. Okun, 1962.

Questions-réponses et données statistiques, par le Comité économique des produits de santé, 2015.

Reflection paper on medicinal product supply shortages caused by manufacturing/Good Manufacturing Practice Compliance problems, par European Medicines Agency, 2012.

Simplification de la réglementation et amélioration de la compétitivité industrielle, par Laure de la Raudière, 2010.

Strenghts and opportunities 2014, The landscape of the medical technology, medical biotechnology, pharmaceutical and industrial biotechnology sectors in the UK, par Office of Life Sciences, 2014.

Study of strategies of top 30 Indian pharmaceutical companies by domestic turnover to succeed globally, Shrivastava, Vivek Kumar, 2013.

The Chemical Industry in Italy 2014, par Federchimica, 2014.

The CMO Market Outlook to 2017, par ScripInsights, 2012

The Fertile Market of Sterile Injectables, par CPhIPharma, 2015.

The Pharmaceutical Industry in Figures, par efpi, 2015.

Articles de presse

59 sites de chimie fine pharmaceutique en France*, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/11/2011.

63 sites de chimie fine pharmaceutique en France*, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/09/2011.

Affaire Novartis : l'Inde préserve les médicaments génériques, Le Monde, par Julien Bouissou, 01/04/2013.

Amgen selects Patheon as a strategic manufacturing partner, outsourcing-pharma.com, par Dan Stanton, 15/03/2016.

Bio-CMO sector to grow over 40% on Big Biopharma's burgeoning pipelines, par Dan Stanton, biopharma-reporter, 24/04/2015.

Biogen looks to build \$1.1bn manufacturing plant in Switzerland, BioPharma-Reporter.com, par Zachary Brennan, 03/07/2015.

CDMO Vetter to invest \$320m in US-based manufacturing facility, par Melissa Fassbender, Outsourcing-Pharma.com, 13/07/2016.

Comment pérenniser le site France ?, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/05/2012.

David Simonnet, PDG d'Axyntis, parle du projet d'achat de 3M, à Pithiviers, par Orgapharm, LaRep.fr, 07/07/2016.

Delpharm reprendra l'usine de Bayer à Gaillard, L'Usine Nouvelle, par Dorothée Thénot, 08/12/2011.

Developments in high potency API manufacturing, Speciality Chemicals Magazine, juillet 2013.

En attendant l'entrée en vigueur de la directive sur la sérialisation..., Doses 57, le magazine du packaging des produits de santé, décembre 2014.

Fareva investira 25 M€ à La Vallée, IndustriePharma, 21/09/2015.

Italy's evolving pharmaceutical market, Pharma Voice, par Kim Ribbink, septembre 2015

Johnson Matthey and Domainex team on API discovery and development, outsourcing-pharma.com, par Gareth MacDonald, 19/04/2016.

L'acheteur : figure incontournable, IndustriePharma, par Florence Martinache, 01/07/2016.

L'aide financière à l'industrie pharmaceutique québécoise : le jeu en vaut-il la chandelle ?, Revue Interventions économiques, par Marc-André Gagnon, 2012.

L'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques en Europe : une filière à reconstruire ? Besoins, limites et recommandations, intervention de David Simonnet, Président du directoire et Directeur général du groupe Axyntis, devant l'Académie nationale de Pharmacie, 20/03/2013.

L'approvisionnement en matières actives pharmaceutiques en Europe : une filière à reconstruire ? Besoins, limites et recommandations, intervention de David Simonnet, Président du directoire et Directeur général du groupe Axyntis, devant l'Académie nationale de Pharmacie, 20/03/2013.

La Chine relève le salaire minimum pour dynamiser la consommation, par Astrid Gruyelle, Le Monde, 06/08/2014.

La main-d'œuvre chinoise plus chère que les robots, La Tribune, par Virginie Mangin, 18/01/2015.

, Le Journal des Entreprises, 01/07/2016.

La production, première variable de coût des médicaments, L'Usine nouvelle, par Gaëlle Fleitour, 21/11/2013.

Le façonnier Unither Pharmaceuticals muscle sa présence au Brésil, L'Usine Nouvelle, par Guillaume Roussange, 06/01/2016.

Le modèle allemand est-il applicable en France ?, Le Figaro, par Yann le Galès, 15/03/2012.

Les producteurs pour tiers de médicaments au chevet de la pharmacie, L'Usine Nouvelle, par Gaëlle Fleitour, 06/02/2014.

L'Inde déclare la guerre aux industries pharmaceutiques, Youphil, 30/01/2013.

Montée en échelle : Un cœur de métier pour la chimie fine, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/09/2013.

Mur des brevets : la fin d'un monde ?, Les Échos, 03/11/2014.

Ne nous privons pas d'1,5 milliard d'euros d'économies supplémentaires, Lettre ouverte du GEMME à Madame la ministre de la Santé, juin 2016.

Pharma 2020: Russia Marching Towards Self-sufficiency?, DRG, par Yulia Privolnev, 28/01/2016.

Performance industrielle : Proconseil prône plus d'agilité au sein des entreprises, IndustriePharma, par Sylvie Latieule, 01/06/2011.

Perspectives favorables pour les acteurs de la chimie fine, IndustriePharma n°82, septembre 2014.

Pharmacie : l'adieu aux usines, Le Monde, par Chloé Hecketsweller, 03/01/2015.

Polish Pharmaceutical industry, Polish Press Agency, Economic Service, 2013.

« Pour sauver ses usines françaises, Servier se diversifie dans la sous-traitance », L'Usine Nouvelle, par Gaëlle Fleitour, 22/01/2015.

Recipharm to invest €40m in serialization tech ahead of EU and US track and trace rules, par Gareth MacDonald, Outsourcing-pharma.com, 10/02/2016.

Servier, futur sous-traitant d'API, Chimie Pharma Hebdo, par Audrey Freel, 16/03/2015.

The Future of Contract Services, par Agnes Shanley, Pharmaceutical Technology, Volume 39, février 2015.

U.S. API Manufacturing and Sustainability: Region Narrow Focus on Specialty Niche Areas, Thomson Reuters, par Joshua Gilpatrick, 15/01/2014.

Visions for the Future of Biopharma Manufacturing, par Randi Hernandez, Pharmaceutical Technology, Volume 40, mai 2016.

What's Next for the CMO Industry?, par Jim Miller, PharmTech, 01/08/2015.

LES RAPPORTS PIPAME DÉJÀ PARUS

- Diffusion des nouvelles technologies de l'énergie (NTE) dans le bâtiment, juin 2009
- Étude de la chaîne de valeur dans l'industrie aéronautique, septembre 2009
- La logistique en France : indicateurs territoriaux, septembre 2009
- Logistique mutualisée : la filière « fruits et légumes » du marché d'intérêt national de Rungis, octobre 2009
- Logistique et distribution urbaine, novembre 2009
- Logistique : compétences à développer dans les relations « donneur d'ordre – prestataire », novembre 2009
- L'impact des technologies de l'information sur la logistique, novembre 2009
- Dimension économique et industrielle des cartes à puces, novembre 2009
- Le commerce du futur, novembre 2009
- Mutations économiques pour les industries de la santé, novembre 2009
- Réflexions prospectives autour des biomarqueurs, décembre 2009
- Mutations économiques dans le domaine de la chimie, février 2010
- Mutations économiques dans le domaine de la chimie -- volet compétences, février 2010
- Mutations économiques dans le domaine automobile, avril 2010
- Maintenance et réparation aéronautiques : base de connaissances et évolution, juin 2010
- Pratiques de logistique collaborative : quelles opportunités pour les PME/ETI ?, février 2011
- Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale, juin 2011
- Étude prospective des bassins automobiles : Haute-Normandie, Lorraine et Franche-Comté, novembre 2011
- M-tourisme, décembre 2011
- Marché actuel des nouveaux produits issus du bois et évolutions à échéance 2020, février 2012
- La gestion des actifs immatériels dans les industries culturelles et créatives, mars 2012
- Le développement industriel futur de la robotique personnelle et de service en France, avril 2012
- Enjeux et perspectives des industries agroalimentaires face à la volatilité du prix des matières premières, octobre 2012
- Potentiel et perspectives de développement des plates-formes d'échanges interentreprises, janvier 2013
- Étude sur la location de biens et services innovants : nouvelles offres, nouveaux opérateurs, nouveaux modèles économiques ?, janvier 2013
- Enjeux économiques des métaux stratégiques pour les filières automobiles et aéronautiques, mars 2013
- Chaînes logistiques multimodales dans l'économie verte, mars 2013
- Évolutions technologiques, mutations des services postaux et développement de services du futur, juillet 2013
- Imagerie médicale du futur, octobre 2013
- Relocalisations d'activités industrielles en France, décembre 2013
- Benchmark européen sur les plateformes chimiques, quels sont les leviers pour améliorer la compétitivité des plateformes françaises ?, septembre 2014
- Les innovations technologiques, leviers de réduction du gaspillage dans le secteur agroalimentaire : enjeux pour les consommateurs et pour les entreprises, novembre 2014
- Mutations économiques du secteur de l'industrie des métaux non ferreux, mars 2015
- Enjeux et perspectives de la consommation collaborative, juillet 2015
- Usages novateurs de la voiture et nouvelles mobilités, janvier 2016
- E-santé : faire émerger l'offre française en répondant aux besoins présents et futurs des acteurs de santé, février 2016
- Filières industrielles de la valorisation énergétique du sous-sol profond, mars 2016
- Enjeux et perspectives des industries du sport en France et à l'international, juin 2016
- Marché actuel et offre de la filière minérale de construction et évaluation à échéance de 2030, novembre 2016
- Futur de la fabrication additive, janvier 2017
- L'avenir du marché de la téléassistance et des services associés, février 2017

Crédits photographiques

Couverture (horizontalement de gauche à droite) : © Novasep ; © Leem ; © Novasep ; © 123RF/Kadmy.

L'étude porte sur les entreprises qui assurent pour les laboratoires pharmaceutiques la fabrication de principes actifs (molécules) et de médicaments (formulation, forme galénique et conditionnement). Les laboratoires pharmaceutiques peuvent en effet externaliser ces fonctions afin de conforter leur position sur l'amont (recherche et développement) et l'aval (commercialisation) de la chaîne de valeur.

En France, ces entreprises, une centaine, emploient 17 000 salariés. Elles occupent un rang essentiel dans la filière du médicament. Elles sont confrontées à des enjeux de compétitivité importants et complexes, devant à la fois s'affirmer dans un contexte de concurrence internationale aiguë et répondre aux attentes de leurs clients et donneurs d'ordres, eux-mêmes en compétition sur un marché mondial du médicament aux exigences réglementaires fortes.

Un examen des tendances qui structurent le marché mondial, approfondi par une analyse comparative conduite sur huit autres pays, permet de positionner ces acteurs face à leurs concurrents et d'apprécier les menaces, mais aussi les opportunités auxquelles ils seront confrontés dans les années futures. Les recommandations formulées visent à renforcer leur compétitivité et à consolider leurs atouts, dans une industrie où la qualité et le savoir-faire s'affirment comme facteurs de succès.

