



ÉTUDES ÉCONOMIQUES

PROSPECTIVE

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

Synthèse

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



Synthèse

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	DGE, bureau des Industries de Santé
Ange MUCCHIELLI	DGE, bureau de la Prospective et de l'Évaluation économiques
Nathalie DEVILLARD	DGE, bureau de la Prospective et de l'Évaluation économiques
Guilherm OLIVIER	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

SYNTHÈSE DE L'ÉTUDE

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 ». Dans la mesure où les laboratoires pharmaceutiques externalisent de plus en plus la production de leurs médicaments pour se concentrer sur les étapes de R & D ou de commercialisation, ces modèles se développent rapidement depuis une trentaine d'années. Une partie de la production, évaluée à environ un tiers de la production totale au niveau mondial, a ainsi été transférée des laboratoires pharmaceutiques vers des acteurs spécialisés dans la production pour 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 2009⁴.

Figure 1 - Nombre d'entreprises et de sites

Résultat de ce développement, les deux activités étudiées constituent aujourd'hui des industries importantes en termes d'activité économique. Selon les estimations réalisées dans le cadre la présente étude, 35 entreprises de pure production de médicaments pour tiers 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€ ; parmi ces 57 entreprises, 47 réalisent plus de 80 % de leur activité dans la production pour tiers.

Ces entreprises sont confrontées à un environnement concurrentiel exigeant à l'international, avec la présence sur le marché d'acteurs européens et américains de première importance, mais également de pays asiatiques et d'Europe de l'Est particulièrement compétitifs au niveau des prix. Face à ces acteurs, le développement de l'activité des producteurs pour tiers implantés sur le territoire français se heurte à un certain nombre d'enjeux industriels, commerciaux et réglementaires qui doivent être surmontés pour générer de la croissance et de l'emploi.

Le présent rapport souhaite ainsi contribuer à l'identification de ces enjeux et proposer des actions pour renforcer la compétitivité des industriels de la production sur le territoire français et préparer l'avenir.

Il convient de préciser que le périmètre de l'étude n'inclut pas la production « en propre », autrement dit la production assurée directement par les laboratoires pharmaceutiques pour leur propre compte. Ainsi, bien que l'activité de production pour tiers progresse en France, elle s'inscrit dans un contexte de recul des emplois dans leur ensemble depuis une décennie au sein des industries concernées. Selon les statistiques de l'INSEE, en dix ans, l'industrie chimique a perdu 25 000 emplois et l'industrie pharmaceutique près de 9 000⁵.

Modèle de vente	Entreprises	Sites
1. PRODUCTION DE PRINCIPES ACTIFS	60	92
1a. Producteurs pour utilisation pour leur propre compte	5	13
1b. Producteurs - Plus de 80% du CA réalisée par la production pour tiers	47	62
1c. Producteurs hybrides – Moins de 80 % du CA réalisée 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-traitant	35	71

Source : Alcimed, sur la base de données de l'ANSM.

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 formulation de médicaments pour le compte de tiers.

⁴ Sur la base d'un listing des reprises de sites établi pour les besoins de la présente étude.

⁵ 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.

État des lieux, forces et faiblesses des activités de production pour tiers en France

Production de principes actifs pour tiers

Un tissu d'ETI et de PME tournées majoritairement vers l'export sur un marché mondialisé

La production de principes actifs pour tiers sur le territoire consiste en un tissu morcelé de 57 entreprises (79 sites de production). Il est composé de groupes internationaux ayant ouvert leurs capacités de production à des tiers (Sanofi Chimie, Servier, etc.) et quelques ETI *leaders* multisites (PCAS, Axtyntis, Novasep, etc.), les trois premiers acteurs concentrant environ 40 % du chiffre d'affaires de l'activité⁶. Toutefois, la majorité de la production est assurée par une majorité de PME n'ayant souvent qu'un seul site industriel (effectif moyen : 109 ETP). L'activité couvre tout le territoire, avec des effectifs particulièrement forts en Auvergne-Rhône-Alpes, en Île-de-France et dans les Hauts-de-France.

En termes d'offre, les produits issus de la synthèse chimique sont toujours prédominants, les principes actifs chimiques représentant environ 80 % du chiffre d'affaires du secteur⁷. La production est par ailleurs équilibrée entre la vente à tiers de molécules dont le brevet est tombé dans le domaine public et la production en sous-traitance de molécules princeps, cette dernière activité tirant généralement la croissance des entreprises. La plupart des producteurs pour tiers sont par ailleurs historiquement positionnés sur d'autres secteurs que la pharmacie, comme la cosmétique ou la nutrition.

Quelle que soit leur taille, les producteurs pour tiers sont fortement tournés vers l'export avec plus de 50 % des sites écoulant plus de 80 % de leur production à l'international⁸. Ils évoluent en effet sur un marché mondialisé tant au niveau de la demande que de l'offre. Avec des laboratoires pharmaceutiques externalisant de plus en plus la production de leurs principes actifs, ce marché international a connu une croissance de 12 % par an entre 2010 et 2015 pour s'élever à environ 40 Md€⁹. Les États-Unis et l'Union européenne représentent la moitié de la demande mais les pays émergents représentent des débouchés prometteurs, en particulier la Chine.

Au niveau de la concurrence, ce dernier pays et son voisin indien se sont imposés en trente ans comme les deux pays *leaders* au niveau mondial sur les productions de génériques et de princeps à faible valeur ajoutée en jouant sur leur bonne compétitivité coût vis-à-vis des pays occidentaux (faible coût de la main-d'œuvre, réglementations Hygiène, sécurité et environnement peu contraignantes). La production de principes actifs a été rapidement délocalisée depuis l'Europe et l'Amérique du Nord vers l'Asie, avec des conséquences fortes en termes d'activité et d'emplois. Des défauts de qualité, des scandales de corruption et de contrefaçon en Inde et en Chine ont toutefois incité les agences sanitaires européenne et américaine à intensifier leurs inspections ces cinq dernières années, au bénéfice des producteurs occidentaux.

Une différenciation par la qualité vis-à-vis des concurrents asiatiques

Dans le jeu concurrentiel mondial, les producteurs français peuvent miser sur un savoir-faire chimique historique et une expertise reconnue. 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.

Par ailleurs, l'industrie a monté en gamme depuis le début des années 2010 pour s'adapter au durcissement réglementaire. Grâce à des investissements conséquents, les producteurs de principes actifs pour tiers français se différencient aujourd'hui par rapport à l'Inde et la Chine par une vraie garantie de qualité auprès des laboratoires clients. Ces derniers sont ainsi incités à rapatrier des productions de l'Asie vers l'Europe et les États-Unis. Cela se traduit par des indicateurs économiques « au vert ». Bien que l'emploi connaisse une relative stabilité depuis cinq ans, le chiffre d'affaires progresse de manière organique avec plus de la moitié des sites de production ayant connu une croissance de leurs ventes de plus de 5 % ces deux dernières années¹⁰.

La France peut enfin s'appuyer sur des groupes solides de dimension internationale : Sanofi Chimie, PCAS, Isochem, Novasep, etc., ainsi que des offres de services bien développées en complément du cœur de métier de la production industrielle (développement clinique, appui réglementaire, etc.). Ces services contribuent à la différenciation vis-à-vis des pays asiatiques, à fidéliser les clients et à capter des nouvelles productions dès la phase de développement.

⁶ Sur la base des estimations de marché réalisées dans le cadre de la présente étude.

⁷ Estimation réalisée sur la base des données de production collectées auprès des sites de production par l'ANSM (2014).

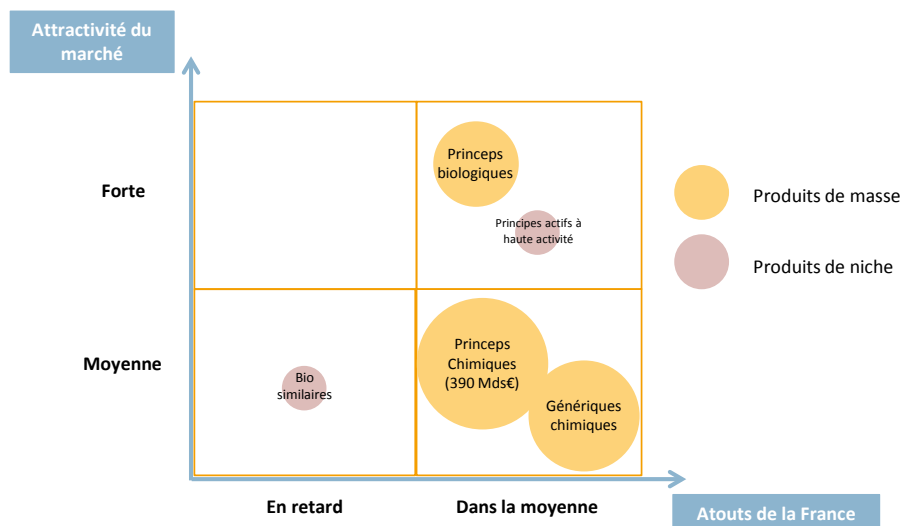
⁸ Enquête réalisée dans le cadre de l'étude auprès des sites de production pour tiers.

⁹ European Fine Chemicals Group (EFCG), 2015.

¹⁰ Enquête réalisée dans le cadre de l'étude auprès des sites de production pour tiers.

La différenciation par le « haut » pose les entreprises françaises en concurrence avec les producteurs européens et américains, soumis aux mêmes exigences réglementaires. L'Italie, notamment, peut s'appuyer sur un tissu de PMI dynamiques et fonctionnant en réseau pour capter 10 % des parts de marché mondiales en valeur¹¹. Vis-à-vis de ces concurrents, les producteurs se différencient peu et s'inscrivent ainsi dans la moyenne des pays producteurs sur la plupart des segments en termes de capacités et d'expertises (cf. figure 1).

Figure 2 - Positionnement de la production de principes actifs pour tiers vis-à-vis de la concurrence mondiale sur les principaux segments de marché



Source : Alcimed.

Pour s'inscrire parmi les *leaders* mondiaux, des faiblesses doivent toutefois être surmontées. La première est la visibilité réduite des capacités existantes sur les biotechnologies par rapport à des pays comme l'Allemagne et la Suisse, avec des capacités françaises orientées vers la production en propre¹² et des capacités pour tiers insuffisamment exploitées. Ensuite, les producteurs sont faiblement positionnés sur le marché chinois par rapport au voisin allemand, malgré le potentiel fort de ce marché en particulier sur des principes actifs de haute technicité non produits localement. Troisièmement, l'environnement réglementaire et normatif s'avère peu propice à l'investissement productif : faible lisibilité des normes HSE, appui différencié dans leur mise en œuvre, intensification des contrôles qualité, complexité des aides auxquels les producteurs peuvent prétendre, etc. Enfin, des difficultés de recrutement de compétences techniques sont constatées et ne permettent pas d'envisager sereinement le maintien d'un vivier de compétences sur le territoire.

Production pour tiers de médicaments

Quelques groupes parmi les *leaders* mondiaux et une diversité de PME

Comme la production de principes actifs pour tiers, la production de médicaments pour tiers (35 entreprises, 71 sites de production) regroupe une diversité de PME sur le territoire, mais également des groupes multisites de dimension internationale tels que Delpharm, Fareva ou Unither. Les cinq premiers acteurs génèrent 60 % du chiffre d'affaires du marché, majoritairement à l'export¹³. Les entreprises de production de médicaments pour tiers créent par ailleurs de l'emploi dans toutes les régions françaises, avec une présence marquée dans certains bassins historiques de la pharmacie, notamment les régions Centre, Auvergne-Rhône-Alpes et Grand Est.

¹¹ *Competition in the World APIs Market*, Associazione Produttori Chimico Farmaceutici Generici, 2015.

¹² 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. 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, avec des enjeux forts : amélioration de sa visibilité à l'international, pérennisation des petites structures, etc.

¹³ Sur la base des estimations de marché réalisées dans le cadre de la présente étude.

Le portefeuille est caractérisé par une prédominance des médicaments princeps matures¹⁴ sous forme galénique sèche orale, même si la France dispose de capacités sur des segments de niche comme les injectables ou les unidoses. Par ailleurs, les producteurs pour tiers de médicaments proposent très souvent des services en amont de la formulation (recherche de fabricants de principes actifs, production de lots cliniques, etc.), qui deviennent de plus en plus un prérequis pour les laboratoires pharmaceutiques clients. 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 au cœur de métier de la formulation.

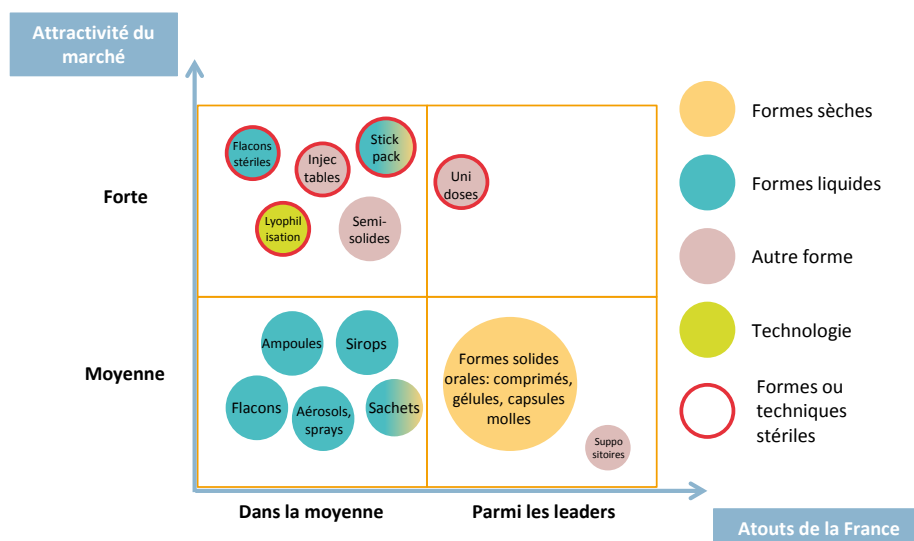
Contrairement aux principes actifs, les producteurs pour tiers de médicaments s'inscrivent sur un marché encore très « régionalisé » avec une proximité relative de l'offre et de la demande. Les laboratoires pharmaceutiques français restent ainsi une clientèle importante pour les producteurs pour tiers de médicaments. Par ailleurs, les exports sont orientés majoritairement vers les autres pays de l'Union européenne, qui représentent plus de 60 % des exports pour 55 % des sites de production¹⁵.

En termes d'offre, l'Amérique du Nord et l'Europe concentrent les capacités sur les formes galéniques avec un niveau élevé de technicité : injectables, stick pack, etc. Les pays asiatiques et d'Europe de l'Est (Pologne, République tchèque) exercent à l'inverse une concurrence forte par les coûts, en particulier sur les formes sèches orales. Bénéficiant notamment de la présence de grands laboratoires pharmaceutiques internationaux, un pays comme la Pologne dispose par ailleurs d'un tissu de production bien développé, y compris sur des segments de marchés plus spécialisés comme les injectables.

Un portefeuille problématique de produits matures

La production française pour tiers de médicaments peut s'appuyer sur des entreprises multisites d'ampleur internationale, ainsi que sur un savoir-faire historique. Des installations pour tiers sont présentes sur le territoire sur l'ensemble des principaux segments de marché, y compris sur les segments attractifs. 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 française pour tiers de médicaments se positionne parmi les *leaders* au niveau international sur les formes solides orales et les unidoses. Sur les autres formes galéniques, elle s'inscrit dans la moyenne par rapport aux autres pays de production.

Figure 3 - Positionnement de la production pour tiers de médicaments vis-à-vis de la concurrence mondiale sur les principaux segments de marché



Source : Alcimed.

La prédominance de médicaments matures sous forme sèche orale dans le portefeuille des entreprises françaises constitue toutefois une faiblesse majeure car elle expose les producteurs pour tiers de médicaments à des baisses

¹⁴ Les médicaments matures voient leur brevet sur le point de tomber ou déjà tombé dans le domaine public.

¹⁵ Enquête réalisée dans le cadre de l'étude auprès des sites de production pour tiers.

de volumes sur ces productions et à un marché concurrentiel très intense. Le rajeunissement du portefeuille est par ailleurs entravé par des complexités pour capter de nouveaux génériques, en particulier au niveau réglementaire (fonctionnement défaillant de l'exception Bolar par exemple, dispositif qui vise à faciliter la production d'un nouveau générique). Ensuite, les petits producteurs pour tiers de médicaments et les petits sites de production peinent généralement à s'adapter aux pressions à la baisse sur les prix, exercées par les laboratoires pharmaceutiques et à l'intensification du travail d'inspection des agences sanitaires et d'audit des clients. En revanche, les entreprises *leaders* connaissent une bonne dynamique de croissance, tirée par l'export et une diversification de leur portefeuille à travers principalement la reprise des sites de laboratoires pharmaceutiques¹⁶, mais les producteurs pour tiers de médicaments et les petits sites de production affichent des indicateurs plus mitigés. Enfin, la projection encore faible vers les pays émergents limite la captation de nouvelles commandes à destination de ces marchés en forte croissance.

Forces et faiblesses communes aux deux activités

Au global, la production pour tiers française peut s'appuyer sur des atouts structurels forts : une expertise historique, permettant une compréhension fine des demandes des clients et la valorisation d'une expérience et de références solides ; des infrastructures performantes, une productivité élevée et une formation continue « de haut vol » permettant de respecter les contraintes d'approvisionnement des clients tant en termes de délais que de qualité, sécurité ou réactivité ; enfin, des incitations fiscales comme le Crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi dont l'impact positif sur l'investissement est reconnu par les entreprises.

Toutefois, la compétitivité de la production pour tiers en France, principes actifs comme médicament, est impactée négativement par des difficultés, notamment réglementaires, pour capter de nouveaux médicaments (principes actifs comme génériques) et qui amènent à privilégier d'autres pays pour leur production. Le quotidien des entreprises est par ailleurs complexifié par un cadre réglementaire et d'aides peu lisible et d'une amplification des inspections sur les sites de production aussi bien des agences sanitaires que des laboratoires pharmaceutiques clients. L'attractivité de la France à l'international souffre enfin d'une faible visibilité de ses capacités de production et d'un contexte administratif et social jugé parfois complexe.

Opportunités et menaces à l'horizon 2025

D'ici 2025, la demande en production de principes actifs pharmaceutiques pour tiers devrait continuer de progresser 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. En parallèle, les demandes des laboratoires devraient s'orienter toujours plus vers des fournisseurs capables de proposer des offres intégrant des services complémentaires à la production industrielle et incluant la production du principe actif et sa formulation.

La dynamique positive de l'activité de production pour tiers de principes actifs en France pourrait se poursuivre à 2025, même si de faibles créations d'emplois sont attendues en raison notamment de concentrations possibles dans le secteur et d'évolutions technologiques améliorant la productivité par tête. La relocalisation de productions depuis l'Asie et la croissance de segments comme les biotechnologies, l'utilisation de la chimie en continu ou les molécules de haute activité constituent des opportunités fortes sur lesquelles la France dispose de capacités restreintes mais réelles. 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 volume¹⁷, devraient continuer d'exercer une concurrence virulente par les coûts. L'Inde est ainsi le pays accueillant le plus grand nombre de sites de production approuvés par la *U.S Food and Drug Administration* (FDA) hors États-Unis.

Bien que le marché mondial doive progresser, tiré notamment par la demande sur des produits comme les formes stériles, les perspectives d'évolution sont mitigées au niveau national pour les producteurs pour tiers de médicaments. La concurrence devrait continuer d'être particulièrement forte avec l'Europe de l'Est, qui propose une offre diversifiée, un bon niveau de qualité et des prix très compétitifs. Cela pourrait contribuer à l'intensification des pressions à la baisse sur les prix des formes sèches orales, limitant les capacités d'investissement des entreprises. Le durcissement des réglementations et normes devrait par ailleurs orienter ces

¹⁶ Enquête réalisée dans le cadre de l'étude auprès des sites de production pour tiers.

¹⁷ Donnée reprise notamment par l'Académie de Médecine (*Place des génériques dans la prescription*, 2012).

investissements vers la mise en conformité des usines, ces deux tendances se faisant au détriment de l'investissement productif (augmentations de capacités limitées, faiblesse des reprises de sites, etc.) avec un risque de perte de compétitivité au niveau international.

Ayant une capacité d'adaptation plus restreinte que les *leaders* du secteur, les petits producteurs pour tiers de médicaments (< 500 salariés) devraient être particulièrement touchés. Ils pourraient en outre peiner à dégager les ressources nécessaires pour mettre en place des dispositifs de sérialisation sur leur site, 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 fermetures de sites et restructurations des effectifs, pourrait ainsi intervenir dans les années à venir.

Enjeux de la production pour tiers et actions

Quatre enjeux principaux sont ainsi identifiés pour renforcer la compétitivité de la production pour tiers sur la scène internationale. À chacun de ces enjeux sont associés des leviers et des actions.

Enjeu n°1 : Préserver les productions existantes

Environ 80 % de l'outil industriel des producteurs français pour tiers de médicaments sont dédiés à des produits matures¹⁸, avec une prédominance des formes sèches¹⁹ ; les molécules issues de la synthèse chimique représentent encore plus de 75 % du chiffre d'affaires des producteurs de principes actifs pour tiers²⁰. Bien que 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 et environnement (HSE) nécessitent des investissements conséquents. À l'horizon 2025, il faut anticiper que ce 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 et 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 qui sont tenus de l'appliquer dans leurs usines, 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 obligerait 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 révision des prix.** Les baisses et 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.

¹⁸ Pour rappel, les produits matures sont des médicaments dont le brevet est sur le point de tomber (ou déjà tombé) dans le domaine public.

¹⁹ Estimation réalisée pour les besoins de la présente étude.

²⁰ Estimation réalisée sur la base des données consolidées de chiffre d'affaires en 2014.

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 Comité économique des produits de santé (CEPS) et les industries du médicament en janvier 2016 prévoit lors de la fixation et 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.

Cinq actions répondent à cet enjeu :

- ⇒ **Renforcer l'expertise de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (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**
- ⇒ **Renforcer la prise en compte des problématiques industrielles et d'export au sein du CEPS**
- ⇒ **Communiquer sur les métiers de la production pharmaceutique et de la chimie**

Enjeu n°2 : Capter de nouvelles productions

Pour rajeunir un portefeuille de 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'ordres, 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 notamment que le Crédit d'impôt recherche (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 de moins de 500 équivalent temps plein (ETP) et entre 25 % et 50 % des sites de production de principes actifs de moins de 250 ETP²¹.
- ✓ **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 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 tiers²². La captation de la production de nouveaux génériques mis sur le marché est notamment limitée par une faible lisibilité de l'exception Bolar.
- ✓ **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

²¹ Enquête réalisée dans le cadre de l'étude auprès des sites de production pour tiers.

²² Estimation réalisée sur la base des entretiens conduits dans le cadre de l'étude.

toutefois peu visibles en France et à l'international, ce qui poussent les laboratoires pharmaceutiques à confier leur production à des producteurs d'autres pays.

Trois actions répondent à cet enjeu :

- ⇒ **Élargir le 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**
- ⇒ **Mettre en place des « offres vitrines » à direction de l'international**

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-Atlantique²³. Les pays Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud (BRICS) connaissent également une croissance prometteuse (autour de 10 à 15 % pour les ventes de médicaments)²⁴, 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 *Food and drug administration* (FDA) pour le marché américain. S'ajoutent des barrières fortes à l'entrée dans des pays à bons débouchés comme l'Algérie ou la Russie. Un besoin d'information est ressenti à ces différents niveaux.

Trois actions répondent à cet enjeu :

- ⇒ **Mettre en place des « offres vitrines » à 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**

Enjeu n°4 : Étoffer les offres vers davantage d'intégration

Avec un recentrement sur des fournisseurs de confiance et leur cœur de métier de la R & D, les laboratoires pharmaceutiques attendent de ces derniers une gamme étendue de prestations. Cette dernière inclue 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 et les compétences nécessaires à ces prestations nouvelles peuvent être consolidées.

²³ Consolidation de données SCRIP Insights et EFCG.

²⁴ Données IMS Health.

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 de médicaments.** 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. 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 pharmacotechniques et physicochimiques, etc.) pour assurer la qualité des prestations et se différencier de la concurrence.

Deux actions répondent à cet enjeu :

- ⇒ **Intégrer le Sicos Biochimie dans le Comité stratégique de filière (CSF) Industries et technologies de santé**
- ⇒ **Communiquer sur les métiers de la production pharmaceutique et de la chimie**

Descriptif des dix actions (résumé et acteurs impliqués)

Action	Résumé	Acteurs impliqués
N°1 : Élargir le CIR à tous les lots-pilotes et pérenniser le suramortissement	Étendre l'application du Crédit d'impôt recherche 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.	<i>Portage</i> : DGE <i>Soutien</i> : Direction générale de la recherche et de l'innovation, Direction générale des Finances publiques
N°2 : Fluidifier l'exception Bolar, qui vise à faciliter la production d'un nouveau générique	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.	<i>Portage</i> : Ministère des Affaires sociales et de la Santé (Direction de la Sécurité Sociale), CEPS, Fédérations professionnelles
N°3 : Mettre en place des « offres vitrines » à direction de l'international	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 <i>via</i> 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.	<i>Portage</i> : fédérations professionnelles, MAEDI <i>Soutien</i> : Business France, CSIS
N°4 : Renforcer l'expertise de l'ANSM en vue d'une meilleure harmonisation des pratiques au niveau mondial	Accroître les ressources 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).	<i>Portage</i> : Ministère des Finances et des Comptes publics, Ministère des Affaires sociales et de la santé (incluant l'ANSM) <i>Soutien</i> : DGE, Leem, Sicos
N°5 : Amplifier les programmes d'accompagnement à l'export	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'agrément 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.	<i>Portage</i> : Business France, Bpifrance, Direction Générale du Trésor, MAEDI <i>Soutien</i> : Fédérations professionnelles
N°6 : Harmoniser l'application des normes environnementales	Promouvoir une application plus uniforme des réglementations environnementales (françaises et européennes) avec le soutien de tous les acteurs concernés. Un travail de communication sur les nouvelles réglementations auprès des producteurs pour tiers pourrait notamment être envisagé dans ce cadre.	<i>Portage</i> : DGE, MEEM <i>Soutien</i> : Fédérations professionnelles
N°7 : Mettre en place un dispositif d'information dédié à la filière et commun à la réglementation et aux aides	Lancer un site internet centralisant l'information sur, d'un part, les réglementations applicables à la production pharmaceutique, tout domaine confondu (droit du travail, qualité, environnement, etc.) ; d'autre part, les aides auxquelles peuvent souscrire les producteurs au niveau territorial, français et européen. Développer des partages de connaissance et d'expérience sur le sujet entre les acteurs concernés.	<i>Portage</i> : Leem, Sicos Biochimie <i>Soutien</i> : Polepharma, pôles de compétitivité
N°8 : Renforcer la prise en compte des problématiques industrielles et d'export au sein du CEPS	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.	<i>Portage</i> : MAEDI, MEF, MASS, CEPS <i>Soutien</i> : Leem, Sicos Biochimie
N°9 : Intégrer le Sicos Biochimie dans le CSF Industries et technologies de santé	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.	<i>Portage</i> : Comité stratégique de filière Industries et technologies de santé, Sicos Biochimie
N°10 : Communiquer sur les métiers de la production pharmaceutique et de la chimie	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'Institut des métiers et formations des industries de santé (IMFIS), cette action pourrait être relayée par les instituts de formation au niveau des territoires instaurant un dialogue entre les employeurs et leurs futures recrues.	<i>Portage</i> : Leem, Sicos Biochimie, SPIS, Polepharma <i>Soutien</i> : Instituts de formation, FEFIS

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.

