



Dossier thématique

Les leçons à tirer

de la crise du Covid-19 :

renforcer la souveraineté

sanitaire de la France

"Malgré la présence de nombreuses entreprises de la santé en France et en Europe, la crise du Covid-19 nous a collectivement fait prendre conscience de difficultés dans nos chaînes d'approvisionnement en matière de produits de santé. En effet, 40 % des médicaments commercialisés dans l'Union européenne proviennent des pays tiers, tandis que 60 % à 80 % des principes actifs pharmaceutiques sont produits en Chine et en Inde."

Gouvernement français, dossier de presse « Relocalisation de médicaments essentiels », 13 juin 2023

La crise du Covid-19 a agi comme un révélateur brutal des lacunes de la souveraineté sanitaire de la France. Au cœur de cette remise en question, la filière française du médicament témoigne d'un déclin persistant depuis quarante ans. Les effets cumulés de délocalisations successives, conjugués à des facteurs économiques, logistiques et stratégiques, ont abouti à une forte dépendance vis-à-vis des importations, notamment en principes actifs, c'est-à-dire la substance du médicament qui lui permet de prévenir et soigner la maladie.

Face à ce constat alarmant, la relocalisation de la production apparaît comme un impératif majeur, porté par la volonté gouvernementale. Si des obstacles entravent sa mise en œuvre, des initiatives voient déjà le jour sur le sol français. Cependant, la question du coût des médicaments demeure une préoccupation majeure, de même que celle de l'innovation.

Tant au niveau européen qu'au sein de l'Hexagone, l'ambition est de développer et produire des traitements innovants, répondant aux besoins médicaux non comblés. La France nourrit des objectifs ambitieux dans le domaine des biomédicaments, identifiés comme les piliers de la médecine de demain. Investissements massifs, croissance externe et partenariats stratégiques sont autant de leviers mobilisés pour concevoir et fabriquer de nouvelles solutions. Dans cette quête d'excellence, les technologies de pointe telles que l'intelligence artificielle et la robotisation ne sont pas oubliées.

Toutefois, la transition écologique se profile comme un nouveau défi majeur pour l'industrie pharmaceutique. Au-delà de l'innovation médicale, elle devra également s'engager résolument sur la voie d'une production plus respectueuse de l'environnement.

La relocalisation de la production pharmaceutique se dessine ainsi comme un impératif stratégique, ancré dans une vision d'avenir où innovation, souveraineté et responsabilité environnementale se conjuguent pour bâtir une santé publique plus résiliente.

[Chrystèle Reynier](#)

Sommaire

- 1. La France en perte de souveraineté sanitaire**
- 2. L'enjeu de la relocalisation de la production**
- 3. Le nécessaire développement de l'innovation**





Partie 1

La filière française du médicament : un nombre d'entreprises en baisse depuis quarante ans

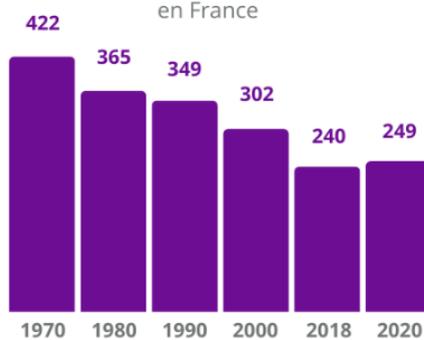
Infographie

En quatre décennies, le nombre d'entreprises a fortement diminué dans la filière française du médicament. Les effectifs se concentrent dans la production, bien que toutes les entreprises du territoire ne fabriquent pas leurs produits en France, avec une part des emplois en R&D « fragile ».

Par Chrystèle Reynier - Publié le 30/01/24

La filière française du médicament

Évolution du nombre d'entreprises de l'industrie française du médicament en France



En raison de la très grande variété des produits présents sur le marché, l'industrie pharmaceutique est peu concentrée. Les 5 premiers laboratoires ne représentent que 25,4% du CA du marché.

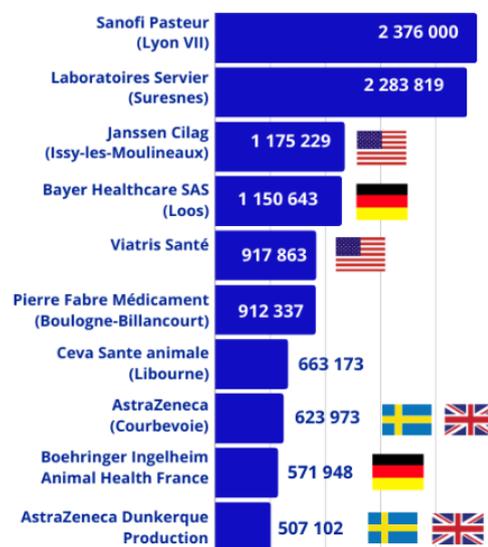
Le nombre d'entreprises ne cesse de baisser dans la filière, essentiellement du fait des fusions-acquisitions



800 sociétés de biotechnologies en France en 2021

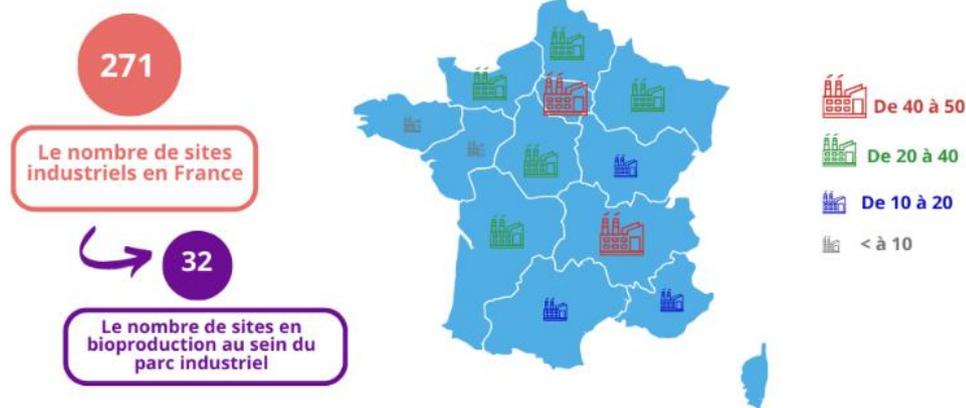
Les pôles de compétitivité : Eurobiomed, Medicen Paris Région, BioValley France, Lyonbipôle, etc.

Classement des entreprises pharmaceutiques en France en 2021, selon le CA en milliers d'euros (avec mention de la nationalité de la maison mère si elle est étrangère)

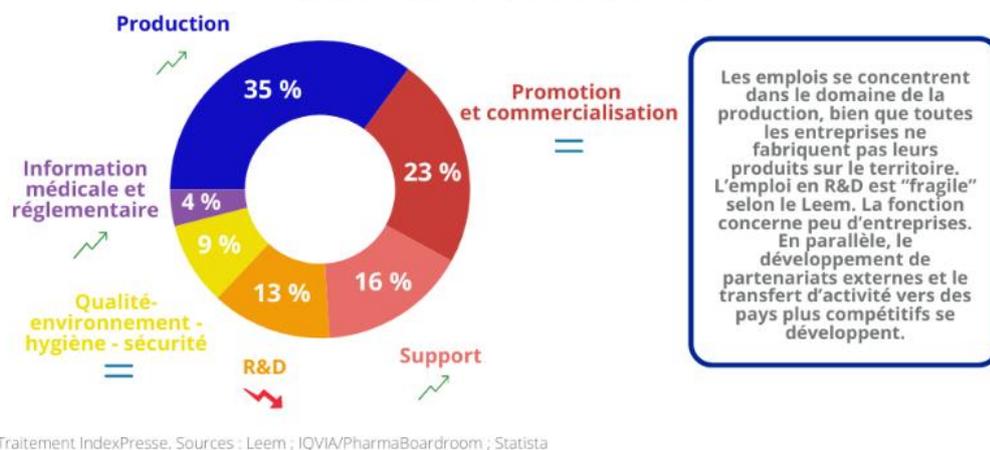


En tête des entreprises pharmaceutiques françaises en 2021, Sanofi Pasteur est la filiale dédiée aux vaccins du laboratoire Sanofi, lui-même 8ème laboratoire mondial selon le CA 2022.

Répartition des sites de production en France



Répartition des 99 310 salariés de la filière par familles de métiers en 2020, avec les tendances d'évolution en 2020



Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la réalisation de cette infographie :

- "Classement des entreprises pharmaceutiques en France en 2021, selon le chiffre d'affaires", *statista.com*, 22 mai 2023
- "Leem, Les entreprises du médicament. Bilan économique. Edition 2022", 2022, p.1-124
- "Nombre d'entreprises de l'industrie du médicament en France de 1970 à 2020", *statista.com*, 7 août 2023,
- Lemarchand Mathilde, "La HealthTech française résiste dans un contexte difficile", *Industrie Pharma magazine*, avril 2023, p.69
- Viudez Nicolas, "Panorama pharma 2022", *Industrie Pharma magazine*, juin 2023, p.48-56, 58-61

Compétitivité de l'industrie pharmaceutique française : le pays de plus en plus dépendant des importations

Infographie

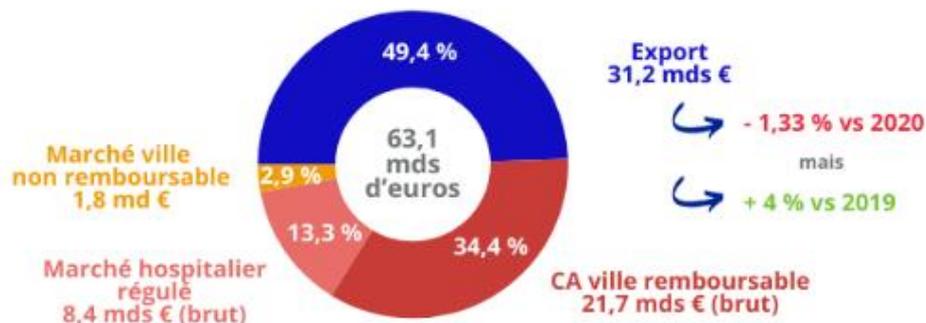
Les exportations de l'industrie pharmaceutique française ont progressé au cours de la dernière décennie. Mais depuis quelques années, les importations se développent aussi considérablement et tendent à rattraper les ventes vers l'international. À l'échelle européenne également, la France a perdu des places dans la production pharmaceutique. Elle devient de plus en plus dépendante des pays étrangers pour son approvisionnement en produits innovants et coûteux.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 30/01/24

Positionnement mondial de l'industrie pharmaceutique française

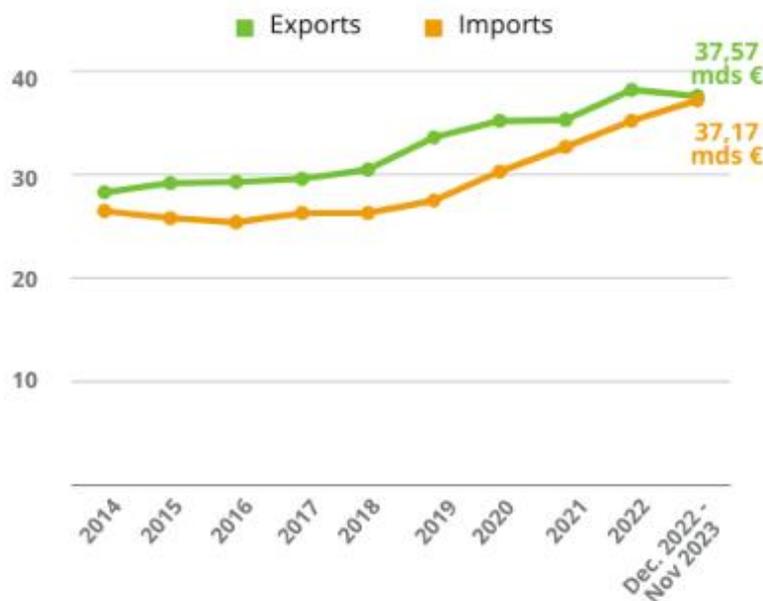
Près de la moitié du CA réalisé à l'export *

Décomposition du CA de l'industrie pharmaceutique française en 2021



Balance commerciale : les importations rattrapent les exportations **

Balance commerciale des produits pharmaceutique en France (en milliards d'euros)



"Il faut craindre que cette dynamique défavorable, qui voit se rapprocher les courbes d'exports et d'imports depuis 2017, s'inscrive dans une tendance structurelle. La France exporte de moins en moins les produits matures, peu chers, qu'elle produit, et importe de plus en plus les produits innovants et chers qu'elle ne fabrique."

Éric Baselhac,
directeur Accès,
Économie et Export du
Leem auprès de L'Usine
nouvelle

Top 10 des pays d'exportation entre déc. 2022 et nov. 2023 (en valeur)

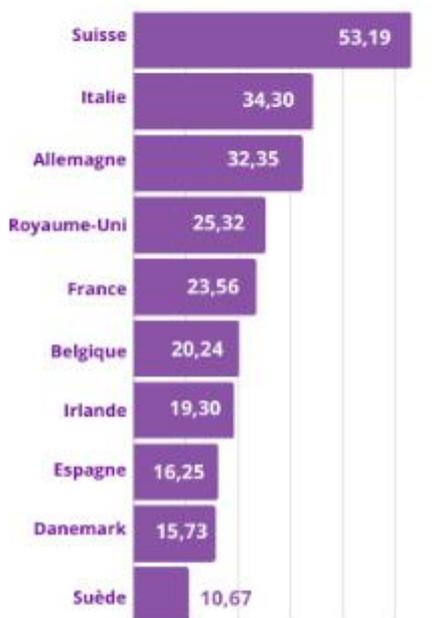
1. États-Unis
2. Belgique
3. Allemagne
4. Italie
5. Chine
6. Espagne
7. Royaume-Uni
8. Suisse
9. Pays-Bas
10. Pologne

Top 10 des pays d'importation entre déc. 2022 et nov. 2023 (en valeur)

1. Irlande
2. Allemagne
3. États-Unis
4. Suisse
5. Corée du Sud
6. Belgique
7. Italie
8. Royaume-Uni
9. Espagne
10. Chine

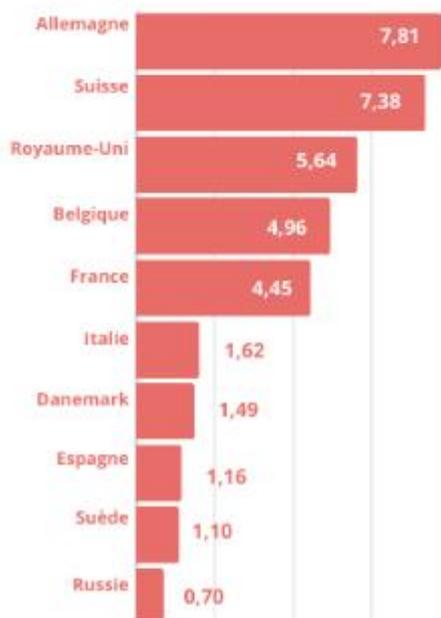
Une production pharmaceutique qui perd du terrain en France ***

La production pharmaceutique en Europe en 2021 (en milliards d'euros)



La France au 5ème rang des investissements en R&D ***

Investissements en R&D pharmaceutique en Europe en 2020 (en milliards d'euros)



En une dizaine d'années, la production pharmaceutique française a perdu des places dans le classement européen, passant au 5ème rang en 2020.

Sur les 488 médicaments autorisés en Europe entre 2016 et 2021, la France en produit 42, contre 112 produits en Allemagne, 87 en Irlande, 48 en Espagne, et 38 en Italie.

Dans le domaine des essais cliniques, étape de la R&D, la France a retrouvé en 2020 le 3ème rang européen avec 319 essais (soit 11 % des essais mondiaux). Les domaines thérapeutiques forts en France sont : l'oncologie (46 % des essais cliniques), les maladies rares (20 %), les maladies du système immunitaire (9 %) et les médicaments de thérapie innovante - MTI (8%).

Toutefois, cette même année, l'Europe a reculé de la 2ème à la 3ème place mondiale au profit de l'Asie.

Traitement IndexPresse. Sources : * Leem ; ** Douanes/L'Usine nouvelle ; *** EFPIA

Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la réalisation de cette infographie :

- "Leem, Les entreprises du médicament. Bilan économique. Edition 2022", 2022, p.1-124
- Baumard Coralie, "Un bilan en demi-teinte pour l'industrie pharmaceutique en 2021", *mind.eu.com*, 20 janvier 2023

- Cottineau Julien, "Cinq graphiques pour comprendre le déficit commercial historique de la pharma en France", *usinenouvelle.com*, 29 janvier 2024
- Cottineau Julien, "Le casse-tête de la France pour atteindre la souveraineté dans la production de médicaments", *usinenouvelle.com*, 11 avril 2023

Retard de la France dans le développement d'un vaccin contre le Covid-19 : analyse de la stratégie de trois acteurs

Article

La France a échoué dans la course aux vaccins contre le Covid-19. Certes, des entreprises françaises sont parvenues à développer leurs solutions, positionnées comme des alternatives à la technologie ARN messenger (différent des principes plus "classique" de la vaccination), mais celles-ci sont entrées trop tardivement sur le marché. Toutefois, un nouveau projet a récemment vu le jour, visant une portée plus large.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 13/02/24

En 2022, les laboratoires pharmaceutiques américains Pfizer (allié à la start-up allemande BioNTech) et Moderna ont écoulé leurs doses de vaccins anti-covid pour des valeurs estimées respectivement à 31,4 et 17,1 milliards d'euros dans le monde. Ces laboratoires sont suivis par Novavax (États-Unis), AstraZeneca (Suède/Royaume-Uni) et Johnson & Johnson (États-Unis) qui auraient écoulé entre 1,8 et 1,4 milliard d'euros de doses chacun, selon les estimations rapportées par *Challenges*. Aucun acteur français ne figure dans ce peloton, malgré la course au vaccin menée par quelques entreprises.

Sanofi : abandon du vaccin ARN messenger et orientation vers une technologie "classique"

Engagé dans le développement d'un vaccin anti-Covid-19, Sanofi a abandonné en 2021 le projet d'une solution ARN messenger (ARNm) qu'il menait avec la biotech américaine Translate Bio. Il faisait alors déjà face à la domination de Pfizer, dont le vaccin a été autorisé dès 2020.

Le laboratoire français a préféré poursuivre ses recherches autour d'un vaccin à protéine recombinante, soit une technologie plus traditionnelle de la vaccination. Ce projet, mené avec le Britannique GSK, a toutefois connu des retards en raison de déboires techniques. En mai 2022, Serge Weinberg, président du conseil d'administration de Sanofi,

reconnaissait alors "un échec [...] par rapport à la rapidité qu'il fallait". Il a notamment expliqué, à l'occasion de l'assemblée générale du laboratoire, que la "culture" du groupe s'était heurtée à une "contraction du temps" inhabituelle.

Le vaccin VidPrevtyn Beta de Sanofi et GSK a finalement été rendu disponible à partir de décembre 2022, soit deux ans après ses concurrents. Le fait qu'il repose sur la "technologie classique" représente un atout "pour répondre aux besoins des personnes réticentes aux vaccins à ARNm et à celles qui présentent une contre-indication", selon la Haute Autorité de Santé.

Après avoir raté la première vague de vaccination, le duo Sanofi/GSK misait, début 2023, sur le marché des doses de rappel ; un positionnement qui n'est pas idéal toutefois du fait d'une couverture vaccinale en progression, réduisant le marché, et de l'abondance de l'offre expliquait *Challenges*. Le vaccin de Sanofi se heurte également à la concurrence du vaccin à protéine recombinante de Novavax, disponible en première injection quant à lui.

La dernière campagne de vaccination en date en France, débutée en octobre 2023 en raison d'une recrudescence des cas de Covid-19, mettait en avant le vaccin à ARN messager du laboratoire Pfizer-BioNTech, adapté au sous-variant d'Omicron XBB.1.5, le plus répandu alors. Celui de Sanofi/GSK était préconisé en seconde intention en alternative à la technologie ARNm, et dans l'attente de l'arrivée prochaine du vaccin XBB.1.5 de Novavax, adapté au variant Omicron.

Pour autant, Sanofi n'a pas écarté ses recherches autour de la technologie de l'ARNm. Il l'emploie pour la mise au point de vaccins contre d'autres pathologies, telles que le cancer, les maladies à médiation immunitaire et certaines maladies rares.

Valneva : demande de l'arrêt de l'autorisation de mise sur le marché de son vaccin

La biotech franco-autrichienne Valneva, basée à Saint-Herblain (Loire-Atlantique) et spécialiste des vaccins du voyageur (encéphalite japonaise et choléra) est également parvenue à développer un vaccin contre la Covid-19. Son vaccin à virus inactivé repose lui aussi sur une technologie plus traditionnelle que l'ARN messager.

Le produit a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (AEM) en juin 2022. Mais cette autorisation est intervenue trop tardivement. Auparavant, l'entreprise a connu plusieurs déconvenues, à savoir l'abaissement de leurs commandes par le Royaume-Uni et l'Union européenne. "Pour diverses raisons, nous sommes arrivés un peu trop tard. Le paysage de la vaccination contre le Covid avait changé avec le succès des vaccins à ARN messager", a expliqué Thomas Lingelbach, le dirigeant de Valneva, auprès du journal *Le Monde*.

"Compte tenu de la baisse du volume des commandes liée au déclin de la pandémie de COVID-19, Valneva a suspendu la production du vaccin en août 2022 et a entièrement déprécié ses stocks au 31 décembre 2022", a communiqué l'entreprise à l'occasion de la publication de ses résultats financiers des neuf premiers mois de l'exercice 2023.

L'entreprise a également demandé le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de son

vaccin anti-Covid en Europe. Cette décision a été approuvée par l'AEM et a pris effet au 1^{er} décembre 2023. L'objectif de Valneva est ainsi d'économiser les coûts supplémentaires liés au vaccin, dont les frais de licence.

Cet échec commercial a eu pour conséquence la baisse de la valeur en Bourse de Valneva. Pour rebondir, l'entreprise mise sur son vaccin contre le chikungunya. Ce dernier a reçu l'approbation de l'autorité de santé américaine en novembre 2023. "Nous devrions bénéficier de l'avantage d'être les premiers entrants sur l'indication du chikungunya" a souligné Thomas Lingelbach auprès de *Challenges*.

LoValTech : un vaccin nasal contre le Covid-19 et les maladies infectieuses

Pour autant, les projets de vaccin contre le Covid-19 se poursuivent en France. Née en 2022, la deeptech française LoValTech développe un vaccin contre le Covid-19 et d'autres maladies infectieuses à travers une nouvelle génération de vaccins : ceux protéiques à administration nasale. "Des vaccins par voie nasale permettent d'induire une immunité des muqueuses nasales. De cette manière, le virus est éliminé dès l'entrée dans le nez, ce qui évite qu'il se multiplie et qu'il contamine d'autres personnes. Ça pourrait être la première fois qu'on devance des variants", a expliqué Patrick Barillot, fondateur de la société, auprès de *maddyness.com*.

Basée à Tours, la start-up est issue des travaux menés depuis plus de vingt ans par l'université de la ville et l'Inrae (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement). Ses travaux sont soutenus à hauteur de 8,4 millions d'euros par le programme France 2030, en partenariat avec le groupe américain Aptar Group. Le premier développera le vaccin et le second développera dans son usine de Vaudreuil (Eure) le dispositif médical permettant de l'administrer.

Les essais cliniques devaient commencer en 2024 pour une commercialisation à l'horizon 2026. Même si le Covid-19 ne représente plus une urgence sanitaire mondiale selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), et malgré la présence d'une offre riche en vaccin, le positionnement de la deeptech dans la lutte contre le covid-19 est stratégique. "Même en période dite endémique, avec des résurgences régulières selon les pays, il y a un marché qui restera résiduel de 5 à 20 milliards d'euros. Évidemment, des vaccins comme celui de Pfizer dominent le secteur, mais le vaccin de LoValTech peut gagner rapidement des parts de marché au vu de son application et de sa conversation à température ambiante", a expliqué Xavier Aubry, fondateur du Da Vinci Labs (investisseur au sein de LoValTech), auprès de *maddyness.com*. "En quelque sorte, le Covid permet de faire une preuve de concept pour lutter contre la contagion d'un virus et les variants", a-t-il ajouté. L'entreprise vise à appliquer son procédé à d'autres maladies infectieuses.

Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- "Covid-19 : l'Agence européenne des médicaments autorise la mise sur le marché du vaccin de Valneva", *lemonde.fr*, 23 juin 2022
- "Covid-19. Le géant français Sanofi reconnaît un "échec" du développement de son vaccin", *ouest-France.fr*, 3 mai 2022
- "Pourquoi Sanofi renonce à l'ARN messenger pour son vaccin contre le Covid", *latribune.fr*, 29 septembre 2021
- "Valneva se refait une santé grâce au chikungunya", *Challenges*, 11 janvier 2023, p.30
- Berkovicius Christine, "LoValTech développe un vaccin nasal anti-Covid", *lesechos.fr*, 17 septembre 2023
- Chaffin Zeliha, "Le laboratoire Valneva tente de se relancer avec son vaccin contre le chikungunya", *lemonde.fr*, 21 décembre 2023
- Fabron Maxence, "LoValTech en première ligne pour proposer un vaccin nasal contre le Covid-19 et les futures maladies infectieuses", *maddyness.com*, 23 août 2023
- Foucaud Isabelle de, "Sanofi revient dans la course anti-Covid", *Challenges*, 2 février 2024, p.42-43

Les multiples causes de la pénurie de médicaments en France

Article

En 2023, 37% des Français ont été confrontés à des pénuries de médicaments selon une commission d'enquête du Sénat. Déclin de la production française, fragilité des chaînes de production, stratégie commerciale des laboratoires... Les problèmes d'approvisionnement s'expliquent par divers facteurs. Décryptage.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 06/02/24

Près de 5000 signalements de médicaments en rupture ou risque de rupture en 2023

Après 3761 signalements de médicaments en rupture ou risque de rupture enregistrés en 2022 en France selon l'ANSM (Agence de sécurité du médicament et des produits de santé), la situation s'est encore aggravée en 2023. 4925 signalements ont été effectués, soit une hausse de 30,9% en un an. Il est à noter toutefois qu'un même médicament peut faire l'objet de plusieurs signalements au cours d'une même année, explique l'organisme.

Toutes les gammes de produits sont concernées par les problèmes d'approvisionnement. L'hiver 2022-2023 avait notamment été marqué par des pénuries de paracétamol, en raison de l'explosion des maladies saisonnières, et des pénuries d'amoxicilline, dont la France est une grande consommatrice. Début 2024, la situation s'est améliorée pour cet antibiotique selon le bilan de l'ANSM. En janvier 2024, ce dernier notait parmi les médicaments d'intérêt thérapeutique majeurs particulièrement représentés dans les signalements : les médicaments cardio-vasculaires, les médicaments du système nerveux, les anti-infectieux et les anti-cancéreux.

Les difficultés d'accès aux médicaments ne sont pas nouvelles. "Cela fait dix ans que les pénuries se font sentir, mais le phénomène est en augmentation et surtout on n'en voit pas la fin", explique Catherine Simonin, membre de France Assos Santé, organisation représentant les patients et les usagers du système de santé, interrogée par le journal *Le Monde*. Mais la situation a commencé à s'aggraver en 2018, avec un nombre de signalements passant de 538 en 2017 à 871, et a continué de s'amplifier depuis. 1504

signalements été enregistrés en 2019, puis 2446 en 2020, avant de redescendre légèrement à 2160 en 2021. On en comptait que 89 en 2010.

En 2023, 40% des signalements ont nécessité des mesures pour garantir la couverture des besoins des patients, à savoir un contingentement quantitatif et qualitatif, comme la réservation de stocks pour certaines indications, ou encore des importations de médicaments similaires provenant de pays étrangers.

Une pénurie multifactorielle

Les problèmes de stocks s'expliquent par de multiples facteurs. Les causes sont variables d'une situation à l'autre, et même souvent "entremêlées", souligne la journaliste Zeliha Chaffin dans le journal *Le Monde*. Elle cite l'exemple de la pénurie de pilules abortives qui a touché la France au printemps 2023. "Une erreur humaine lors d'une commande de principe actif avait alors provoqué des tensions d'approvisionnement sur le Gymiso. Au même moment, les livraisons du Misoone, son seul substitut, étaient suspendues après une alerte lors de contrôles de qualité". Parmi les différentes explications possibles aux ruptures de stocks, l'ANSM cite ainsi "les difficultés lors de la fabrication des matières premières ou des produits", ou encore "des défauts de qualité".

Un déclin de la production française

En parallèle, dans un contexte de vieillissement de la population et de hausse de la demande mondiale, les capacités de production manquent, et notamment en France. Autrefois premier producteur européen, le pays est descendu à la cinquième place en 2020.

Si 271 usines sont présentes sur le territoire, ces équipements sont essentiellement centrés "sur la production secondaire, celle de formulation et de conditionnement, moins sur la production primaire, celle des principes actifs, les molécules qui soignent", explique le journaliste Julien Cottineau au sein de *L'Usine nouvelle*. À l'exception de Sanofi, Pierre Fabre et Servier, la grande majorité des intervenants français et européens dépendent des importations de principes actifs en provenance de la Chine et de l'Inde, qui "en plus d'être des pays producteurs de médicaments deviennent d'importants consommateurs", souligne *francetvinfo*. Les deux pays à bas coût ont profité de la délocalisation opérée par les laboratoires pharmaceutiques européens au cours des dernières décennies. La Chine et l'Inde produisent 80% des principes actifs des médicaments dans le monde.

Ainsi, suite à quatre décennies de délocalisation, la part des médicaments produits en France ne dépasse pas un tiers de la consommation selon le rapport "*Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède*" de la Commission d'enquête du Sénat, publié en juillet 2023. Également, la France n'attire plus la production de médicaments innovants, coûteux, et les industriels implantés sur le territoire se tournent de plus en plus vers l'export, plus fructueux.

Des chaînes de valeur vulnérables

À la perte de compétitivité française, s'ajoute la fragilité des chaînes de valeur du médicament, explique la Commission d'enquête du Sénat. "Le recours croissant à la sous-traitance augmente les risques de rupture d'approvisionnement et limite la visibilité sur les différents maillons de la chaîne", notent les auteurs du rapport.

Aussi, le secteur souffre d'une forte concentration de la production. La dépendance à un faible nombre de fournisseurs étrangers de principes actifs ne permet pas la substitution en cas de problème de stock.

La production à flux tendu également ne permet pas d'absorber les éventuelles perturbations.

En parallèle, les chaînes de production et de distribution "pensées à l'échelle mondiale" doivent "aussi gérer les tensions géopolitiques grandissantes, comme la guerre en Ukraine ou une possible crise à Taiwan, ainsi que les conséquences imprévisibles et dévastatrices du dérèglement climatique", explique Bernard Bégaud, professeur émérite de pharmacologie à l'université de Bordeaux et président du conseil scientifique du GIS EPI-PHARE (ANSM/Cnam), interviewé par *Les Échos*.

Les stratégies des laboratoires

La financiarisation du secteur pharmaceutique et la stratégie des laboratoires sont également en cause. Si la pénurie touche toutes les familles de produits, « 70% des déclarations de rupture concernent les médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été octroyée il y a plus de dix ans », pointent les auteurs du rapport du Sénat. En effet, le modèle économique du secteur a changé. Les laboratoires se détournent des produits matures, dont les brevets sont libres, parfois déclinés en génériques et moins rentables, au profit des produits innovants, plus lucratifs.

Un ensemble de mesures à court et long termes

Pour éviter une situation semblable à celle de l'hiver 2022-2023, sous l'impulsion du ministère de la Santé, les principales organisations de pharmaciens et de l'industrie pharmaceutique ont signé une charte de bonnes pratiques en novembre 2023. Parmi les principaux points figurent : la promesse de mieux partager les données relatives à la disponibilité des médicaments ; l'engagement des industriels à privilégier les ventes aux grossistes-répartiteurs, qui en tant qu'intermédiaires entre industriels et pharmacies assurent une meilleure régulation des stocks ; et l'engagement des pharmaciens de ne pas commander de stocks supérieurs à leurs besoins. La mise en application de cette charte a notamment eu des effets positifs dans le réapprovisionnement des pharmacies sur certaines références en Amoxicilline selon les indicateurs de l'ANSM datant de début janvier 2024.

Les autorités sanitaires, dont l'ANSM, voient également leur champ d'action renforcé dans la lutte contre les tensions à travers la loi de financement de la sécurité sociale pour 2024. L'ANSM peut par exemple imposer un contingentement ou un circuit de distribution spécifique à un laboratoire. Elle peut aussi requalifier un médicament en "médicament d'intérêt thérapeutique majeur", avec l'obligation pour une entreprise pharmaceutique de chercher un repreneur, en l'absence d'alternatives thérapeutiques, en cas d'arrêt de la commercialisation.

Le gouvernement français a également présenté en juin 2023 un plan de lutte contre la pénurie de médicaments, avec parmi ses objectifs la relocalisation de la production. En parallèle, une liste de médicaments essentiels, autour desquels articuler les priorités de relocalisation, a été établie. L'État vise aussi à accroître les efforts d'innovations à travers le plan Innovation Santé 2030, annoncé en octobre 2021 et doté de 7,5 milliards d'euros.

Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- "Pénuries de médicaments : pharmaciens et industriels s'engagent à s'organiser", *lesechos.fr*, 22 novembre 2023.
- "Plan hivernal : point de situation sur l'approvisionnement des médicaments majeurs de l'hiver", *ansm.sante.fr*, 26 janvier 2024
- Chaffin Zeliha, "Pénurie de médicaments : une crise qui perdure, résultat d'une chaîne de causes industrielles et commerciales", *lemonde.fr*, 11 septembre 2023
- Chaffin Zeliha, "Pénuries de médicaments : une crise sans fin", *lemonde.fr*, 27 janvier 2024
- Clinkemaillié Tifenn, "Pénurie de médicaments : les difficultés ont persisté l'an dernier", *lesechos.fr*, 26 janvier 2024
- Cottineau Julien, "Le casse-tête de la France pour atteindre la souveraineté dans la production de médicaments", *usinenouvelle.fr*, 11 avril 2023
- La Provôté Sonia de, "Pénurie de médicaments : Trouver d'urgence le bon remède – Rapport – L'essentiel", *senat.fr*, 4 juillet 2023
- Le Borgne Brice, "Les pénuries de médicaments ont pris de l'ampleur en France : on vous explique pourquoi en cinq graphiques", *francetvinfo.fr*, 9 septembre 2021
- Morel Florence, "L'article à lire pour comprendre la pénurie de médicaments en France", *francetvinfo.fr*, 20 février 2023
- Poullennec Solenn, "Médicaments : des signes positifs sur le front des pénuries", *lesechos.fr*, 15 janvier 2024, p.

Sanofi souhaite se séparer de ses marques grand public

Synthèse

Le groupe pharmaceutique français Sanofi a annoncé à l'automne 2023 vouloir se séparer de son pôle "santé grand public", avec pour objectif de se renforcer dans la biopharmaceutique, à plus forte valeur. La décision, qui intervient après l'annonce de prochains investissements sur le site de production de Doliprane dans le Calvados, étonne. Elle suscite aussi des inquiétudes quant au devenir de l'outil industriel.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 04/12/23

Faits, tendances et initiatives

- ❖ Le 27 octobre 2023, à l'occasion de la présentation de ses résultats trimestriels, Sanofi a annoncé **son souhait de se séparer de son pôle Santé grand public** (qui comprend la marque Doliprane, ainsi que Lysopaïne, Maalox et Aspégic).
- ❖ Sanofi met en avant une nouvelle orientation stratégique : **devenir un pure player biopharmaceutique**.
Selon les analystes, **les médicaments vendus à des prix bas ne génèrent plus assez de marges** pour les laboratoires.
Le but de Sanofi est de se recentrer sur les thérapies à forte valeur ajoutée (médicaments et vaccins innovants), après des erreurs stratégiques antérieures sur l'ARN messenger et la bioproduction.
- ❖ Le pôle Santé grand public est déjà intégré dans une entité commerciale autonome depuis 2019. Il pourrait **devenir une société indépendante cotée en Bourse** au quatrième trimestre 2024 au plus tôt.

- ❖ La décision du laboratoire étonne, Sanofi France ayant annoncé mi-octobre 20 millions d'euros d'investissement dans la production de Doliprane à Lisieux (Calvados) à compter de 2025. Également, la CGT s'inquiète du **devenir de l'outil industriel**.
- ❖ Le dossier est **suivi de près par le gouvernement français, notamment en cas de vente à un acheteur étranger**. De son côté, le conseil d'administration de Sanofi précise que l'Etat vise à assurer le bon approvisionnement des Français en produits de santé et à préserver la production et les emplois en France.

Chiffres clés

- La division Santé grand public de Sanofi a représenté un CA de 5,1 milliards d'euros en 2022 (soit 12% des ventes de Sanofi).
- Elle comprend 11 000 salariés
- Elle est présente dans 150 pays

Paroles d'expert

"Dans ce nouveau chapitre, nous renforçons nos investissements en R&D et franchissons des étapes pour devenir un pure player biopharmaceutique, tout en optimisant notre structure de coût."

Paul Hudson, directeur général de Sanofi.

"Si des fonds d'investissements deviennent actionnaires majoritaires, rien ne garantit qu'ils ne se débarrassent pas quelques mois plus tard de l'outil industriel pour délocaliser."

Louis Peyren, coordinateur CGT du groupe Sanofi.

Chrystèle Reynier

Le sous-traitant pharmaceutique français Cenexi vendu à un industriel indien

Article

En 2023, la CDMO française Cenexi, leader européen des produits injectables, a discrètement été reprise par le groupe pharmaceutique indien Gland Pharma. Cette opération, stratégique pour l'acteur étranger, intervient alors que les inquiétudes grandissent autour de la souveraineté française en médicaments.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 06/02/24

Une opération à 230 millions d'euros

Gland Pharma, groupe pharmaceutique indien coté, fabricant de produits injectables génériques, a signé début 2023 un protocole d'achat du fabricant pharmaceutique français Cenexi, pour un montant de 230 millions d'euros.

Cenexi, au CA de 187 millions d'euros en 2022 avec un effectif de 1400 personnes, est le leader européen des produits injectables stériles (ampoules, flacons, seringues). Cette CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations, ou entreprise ayant pour cœur de métier la fabrication et le conditionnement de médicament) a été fondée en 2004. Elle est active auprès d'une centaine de clients de toutes tailles (big pharma, génériqueurs, petits laboratoires, biotechs...).

L'entreprise est dotée de quatre sites industriels, dont trois en France : à Fontenay-sous-Bois dans le Val-de-Marne (ex-site du laboratoire suisse Roche), à Hérouville-Saint-Clair dans le Calvados (ex-site du laboratoire américain MSD), et à Osny (Val-d'Oise). Sa quatrième unité est implantée en Belgique à Braine-l'Alleud.

Positionnée sur le marché international du médicament à indication thérapeutique majeure, Cenexi ambitionne de renforcer ses positions dans les produits biologiques, qui ne représentent que 5% de ses volumes mais se révèlent stratégiques. "Notre stratégie est justement d'investir dans des équipements spécifiques pour développer nos activités dans les produits biologiques, tout en continuant d'investir dans des équipements de fabrication classiques", expliquait Christophe Durand, son président, auprès d'*Industrie Pharma magazine* en avril 2022. Elle a ainsi investi 80 millions d'euros au cours des cinq dernières années dans ses équipements de pointe.

Travaillant déjà avec Ose Immunotherapeutics (pour son vaccin contre le Covid à base de peptides) et avec Crossject (injecteur sans aiguille), Cenexi a signé un troisième contrat avec une biotech début 2022 : l'américaine Humanigen, pour la production en France du lenzilumab, un traitement contre les formes graves de la Covid-19.

Une opération qui renforce les inquiétudes pour la souveraineté française

Le repreneur Gland Pharma (CA de 517 millions d'euros avec un effectif de 4600 personnes), lui-même contrôlé par le conglomérat privé chinois Fosun, oriente majoritairement sa production à l'export, notamment vers la Chine et vers les États-Unis. L'acquisition de Cenexi lui donne accès "à un savoir-faire et à des capacités de production dans les formes stériles en Europe" expliquait le groupe en novembre 2022.

Jusqu'alors Gland Pharma n'était encore "jamais sorti d'Inde", note le journal *Les Échos*. L'opération "relance le débat de la souveraineté", souligne le quotidien. En effet, la filière française du médicament, confrontée à des ruptures de stocks en hausse, souffre d'un manque de capacité de production sur le territoire et est fortement dépendante des importations chinoises et indiennes en principes actifs. Le repreneur a fait valoir "sa capacité" à investir dans l'expansion de l'outil de production de Cenexi. Il est à noter toutefois que son actionnaire Fosun, endetté, envisagerait la vente de sa participation de près de 58% dans Gland Pharma, selon Bloomberg.

Cependant, les premiers résultats publiés par Gland Pharma depuis l'opération sont positifs. Il a annoncé en août 2023 une hausse de 41% de son CA pour le premier trimestre, grâce au rachat du groupe français, selon le média financier *zonebourse.com*. Son chiffre d'affaires était passé de 8,57 milliards de roupies indiennes à 12,09 milliards de roupies indiennes (146,13 millions de dollars), dont 37% en provenance de Cenexi.

Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- "L'entreprise indienne Gland Pharma enregistre une hausse de 41 % de son chiffre d'affaires trimestriel grâce à l'acquisition de Cenexi", *zonebourse.com*, 7 août 2023
- Chauvot Myriam, "La vente d'un fabricant de médicaments français relance le débat de la souveraineté", *lesechos.fr*, 16 janvier 2023
- Ducruet Catherine, "Covid : Cenexi va produire en France l'anticorps monoclonal d'Humanigen", *lesechos.fr*, 9 janvier 2022

- Latieule Sylvie, "CDMO. "Le stérile injectable est un vrai marqueur de notre entreprise"", *Industrie Pharma magazine*, avril 2022, p.6-7
- Zhang Chao, "Cenexi infiltré par un industriel indien", *cfnews.net*, 18 janvier 2023, p.6-7



Partie 2

La politique gouvernementale en faveur de la relocalisation des médicaments



Pour favoriser la relocalisation de production de médicaments, le gouvernement français s'appuie sur plusieurs dispositifs visant à guider et soutenir la filière, dont le Plan de lutte contre les pénuries de médicaments ou le plan d'investissement France 2030.

Par Renaud Hammamy - Publié le 14/02/24

La politique gouvernementale en matière de relocalisation de la production de médicaments

Plan de lutte contre les pénuries de médicaments

- Mieux anticiper les besoins
- Améliorer la disponibilité des médicaments
- Sécuriser l'approvisionnement par la relocalisation
- Améliorer la transparence sur les chaînes d'approvisionnement

France 2030 - Innovation Santé 2030

- 7,5 milliards d'euros dédiés à la localisation de traitements innovants
 - 15 projets soutenus à la mi-2023
 - 4 aires thérapeutiques
 - *les maladies infectieuses émergentes et les risques nucléaires, chimiques, radiologiques...*
 - *les biothérapies et la bioproduction*
 - *la santé numérique*
 - *les dispositifs médicaux innovants*
- 800 millions d'euros, en lien avec France Relance, pour l'augmentation des capacités de production de médicaments essentiels
 - 1,7 milliard d'euros d'investissements au total, grâce à l'apport du privé
- Liste de 450 médicaments jugés essentiels, à soutenir en priorité
- Guichet doté de 50 millions d'euros pour soutenir les projets industriels de relocalisation de la production de médicaments
 - En contrepartie d'engagements de la part des industriels sur l'approvisionnement

Principales sources utilisées pour la réalisation de cette infographie :

- "France 2030 : accélérer la relocalisation de médicaments essentiels en France", *entreprises.gouv.fr*, 13 juin 2023
- "Reconquête sanitaire, un plan de relocalisation des médicaments essentiels", *economie.gouv.fr*, 15 juin 2023

Renaud Hammamy

L'industrie pharmaceutique française pointe des obstacles susceptibles de freiner les relocalisations

Article

La relocalisation de l'industrie pharmaceutique est lancée en France, soutenue par l'État. Mais le dernier Observatoire du Leem, consacré à l'accès aux médicaments et à l'attractivité nationale du secteur, souligne les nombreux obstacles auxquels est confrontée l'industrie. Ils pourraient freiner les ambitions tricolores en matière de production et d'innovation.

Par Samuel Arnaud - Publié le 26/09/23

Publiée en juin 2023, la première édition de l'Observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité, réalisée par le Leem (Les Entreprises du médicament) et le cabinet Roland Berger, se montre très critique, principalement envers l'administration. "C'est loin d'être possible de revendiquer une quelconque position de leader européen en santé, comme le souhaite notre gouvernement", estime Christophe Durand, président de la commission "Accès au progrès thérapeutique" du Leem. En cause, la lenteur administrative des procédures, le retard pris sur l'innovation et le déclin de l'attractivité commerciale tricolore.

Lenteurs administratives et solde commercial en repli

L'Observatoire pointe des délais administratifs largement supérieurs aux moyennes européennes. Il faut par exemple compter 508 jours entre l'obtention d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne et l'arrivée effective d'un médicament en France, alors que cette durée ne devrait pas excéder 180 jours selon les directives continentales, et n'est que de 128 jours en Allemagne. La négociation des prix entre les industriels et le CEPS, Comité économique des produits de santé, s'étend elle sur 252 jours en moyenne, un délai encore une fois trop long. Chacun se renvoie la faute, les fabricants dénonçant des coûts sous-évalués par l'administration, tandis que cette dernière soutient au contraire que les prix initiaux proposés par les industriels sont trop hauts. Enfin, la publication du prix au Journal officiel nécessite 110 jours de plus, preuve d'une "inefficience administrative pure" selon Philippe Lamoureux, directeur général du Leem.

Ces lenteurs pénalisent l'innovation, tant pour les laboratoires que pour les patients. La France doit donc importer davantage, notamment des produits innovants, et sa balance commerciale en pâtit : dans le secteur pharmaceutique, elle n'est plus que de 2,8 milliards d'euros en 2021, contre 6,1 milliards en 2013. L'Hexagone tombe ainsi à la 9^{ème} place du classement européen, alors qu'il était auparavant 3^{ème}, note *L'Usine Nouvelle*. "[La] France exporte de moins en moins les médicaments matures qu'elle produit et importe de plus en plus de produits innovants qu'elle ne produit pas suffisamment", résume le Leem.

La relocalisation mise en péril ?

Ces résultats inquiètent, alors que la France aimerait retrouver sa souveraineté sanitaire. Leader européen de la production pharmaceutique dans le courant des années 2000, le pays a depuis chuté dans les classements : il n'est plus que 4^{ème} sur la production de principes actifs chimiques et la fabrication de principes actifs biologiques, 7^{ème} sur les médicaments génériques et 10^{ème} sur les biosimilaires.

En juin 2023, le président Emmanuel Macron et le ministre de la Santé et de la Prévention, François Braun, ont dévoilé une liste de 450 médicaments jugés essentiels, dont 50 devant faire l'objet de relocalisations prioritaires. "On doit absolument sécuriser une chaîne, soit en relocalisant totalement, soit en diversifiant et en continuant d'innover", a insisté Emmanuel Macron. À date, huit projets concrets étaient déjà lancés, indique *L'Usine Nouvelle*, représentant 160 millions d'euros d'investissement, soutenus par le plan France 2030.

Selon le Leem, les dysfonctionnements révélés par l'Observatoire pourraient cependant freiner l'attractivité française et les ambitions de relocalisation, particulièrement en matière de médicaments innovants. "La structure des investissements industriels en France se concentre sur l'extension de sites ou la mise en place de nouvelles chaînes de production. C'est rarement ou exceptionnellement de la construction ex-nihilo. C'est bien pour la relocalisation de produits matures, mais c'est plus problématique pour l'attractivité du territoire pour les nouveaux produits, notamment ceux biologiques, car ce sont eux qui feront notre industrie de demain", détaille Philippe Lamoureux. De son côté, Emmanuel Macron soutient que la mise en place d'un guichet unique dédié aux relocalisations pharmaceutiques facilitera le financement et le déploiement de "procédés de production innovants et décarbonés".

Samuel Arnaud

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- Delacroix Guillaume, "Face à l'hégémonie du plastique et aux impasses du recyclage, l'humanité toujours sans solution", *lemonde.fr*, 3 septembre 2023

- Roudaut Maëlle, "Pourquoi le recyclage n'est plus la solution miracle face au problème du plastique", *huffingtonpost.fr*, 2 juin 2023
- "L'irrésistible ascension du plastique", *L'Usine Nouvelle*, novembre 2023, pp.84-94, 96-100, 102-107

12 projets phares de relocalisation en France dans la filière du médicament

Infographie

Alors que la relocalisation de la production de médicaments apparaît comme une nouvelle priorité pour la France, de premiers investissements allant en ce sens apparaissent. Zoom sur 12 projets de relocalisation pharmaceutique engagés.

Par Renaud Hammamy - Publié le 12/02/24

12 projets phares de relocalisation en France dans la filière du médicament

Sequens

- 1 ● Paracétamol ● à Roussillon (Isère) ● 100 M€ dont 30 à 40 de soutien public
● 200 M€ programmés sur l'ensemble de ses sites pour la période 2022-2024
- 2 ● Anesthésie-réanimation ● Trois sites d'Île-de-France ● 10,4 M€

Aplora

- 1 ● Anticancéreux ● au Mans (Sarthe) ● 5,1 M€
- 2 ● Principes actifs de nouvelle génération ● à Chasse-sur-Rhône (Isère) ● 6 M€

EuroAPI

- 1 ● Vitamine B12 ● à Saint-Aubin-lès-Elbeuf (Seine-Maritime)
● 40 M€ dont 7,9 de soutien public
- 2 ● Antibiotiques et corticoïdes ● à Saint-Aubin-lès-Elbeuf (Seine-Maritime) et Vertolaye (Puy-de-Dôme)
● Intégré dans un PIIEC (Projet important d'intérêt européen commun)

Interor

- Anesthésie-réanimation, cardiologie et oncologie ● à Calais (Hauts-de-France)
- 22 M€

Aguettant

- Anesthésie (seringues préremplies et ampoules) ● 44,6 M€
- à Champagne (Ardèche) et Lyon-Gerland (Rhône)

Orgapharm

- Anesthésie-réanimation ● à Pithiviers (Loiret) ● 6 M€ dont 3,6 de soutien public

Panpharma

- Antibiotiques ● à Luittré-Dompierre (Ille-et-Vilaine) ● 26 M€ dont 14 de soutien public

Diverchim

- Curares et anesthésiques ● à Roissy-en-France (Val d'Oise) ● 5 à 15 M€
dont 1,8 de soutien public

Pierre Fabre

- Anticancéreux ● à Gaillac (Tarn) ● 4,5 M€

Skyepharma

- Anticancéreux, anesthésie-réanimation, cardiologie et infectiologie
- à Saint-Quentin-Fallavier (Isère) ● 6 M€

GSK

- Infectiologie ● à Mayenne (Pays de la Loire) ● 22 M€

Ethypharm

- Antidouleurs ● à Grand-Quevilly (Seine-Maritime) ● 3,7 M€

Traitement IndexPresse.

Renaud Hammamy

Principales sources utilisées pour la réalisation de cette infographie :

- "Dix projets phares pour renforcer la filière française des médicaments", *usinenouvelle.com*, 17 avril 2023
- "Relocalisations de médicaments essentiels", *sante.gouv.fr*, 13 juin 2023

Augmenter les prix des médicaments, un facteur d'attractivité ?

Article

Des pénuries de médicaments courants sont de plus en plus observées en France. Si une hausse des prix peut favoriser la production de produits génériques, la situation apparaît plus contrastée pour les autres types de traitements.

Par Renaud Hammamy - Publié le 13/02/24

Passée de première à cinquième productrice de médicaments en Europe, la France a vu sa dépendance au reste du monde s'accroître avec les délocalisations. La responsabilité de la situation incombe tant aux pouvoirs publics qu'aux stratégies des acteurs du secteur pharmaceutique.

Des prix fortement régulés et orientés à la baisse

En 2021, d'après *Challenges*, 94 % du chiffre d'affaires du secteur du médicament en France était généré par les produits régulés, dont le prix et le taux de remboursement par la Sécurité sociale sont négociés avec les laboratoires. Ces derniers s'appuient fortement sur l'export (49 % du chiffre d'affaires total) pour améliorer la rentabilité de leurs médicaments : les tarifs s'avèrent en moyenne 13 % plus élevés en Europe que dans l'Hexagone, avec des pics à plus de 20 % pour le Danemark et le Royaume-Uni. La France a ainsi mené une politique de baisse du prix des médicaments (-40 % depuis 2000 et -24 % depuis 1980) favorable aux patients et aux comptes de la Sécurité sociale, mais potentiellement néfaste du point de vue de la production sur le sol national. Pour l'économiste Frédéric Bizard, "la régulation purement comptable, déconnectée des besoins de santé, a eu des effets délétères : le médicament, comme l'hôpital, est à l'os."

Signe de la priorité budgétaire sur les enjeux industriels, la part du médicament dans le budget de la Sécurité sociale est passée de 12 % à 9 % entre 2010 et 2022, selon le Leem (fédération du secteur). Outre les baisses de prix, les entreprises du médicament doivent s'acquitter de la clause de sauvegarde, une taxe rétroactive sur leurs ventes qui pèsent sur leurs résultats : après 700 millions d'euros en 2021, celle-ci a atteint 1,1 milliard en 2022. Pour Bernard Bégaud, professeur émérite de pharmacologie à l'université de Bordeaux et président du conseil scientifique du GIS EPI-PHARE (ANSM / Cnam), "le prix de

vente fixé aujourd'hui pour certains médicaments dits "matures" a tellement baissé qu'il est beaucoup trop faible pour permettre leur fabrication où que ce soit sur le sol européen."

Des disparités entre les catégories de médicaments

Tous les médicaments ne subissent pas cette situation de la même façon. La focalisation sur l'innovation médicale a au contraire amené la Sécurité sociale à réduire les prix des médicaments courants, dans une logique de compensation budgétaire. Au niveau global, les dépenses liées aux médicaments remboursés par la Sécurité sociale augmentent depuis 2017, avec une forte hausse entre 2021 et 2022 (+4 %). L'entrée sur le marché de "nouvelles molécules innovantes" serait à l'origine de cette dynamique. Tandis que les faibles prix des médicaments matures semblent contribuer aux pénuries, les nouveaux traitements bénéficient d'une rémunération coûteuse pour les finances publiques. Pour Bernard Bégaud, cette dichotomie doit être questionnée : "Est-il normal qu'un produit comme la prednisolone, corticoïde qui rend un service parfois vital aux patients, soit vendu 3 euros la boîte... soit le prix d'un café à Paris ? En parallèle, on débourse des sommes déraisonnables pour certains traitements ne présentant qu'une amélioration du service médical rendu très marginale, au seul motif qu'ils sont dits "innovants". De mon point de vue, il y a là un problème moral."

Le gouvernement prend des mesures pour le secteur

De premières décisions ont été prises pour permettre une hausse des prix des médicaments et, à terme, faciliter une production sur le territoire français. Après la crise de Covid-19 en 2020, le gouvernement s'est engagé à laisser les dépenses consacrées au médicament augmenter de 2,4 % par an. La franchise médicale, payée directement par les patients, a été doublée, passant de 0,5 à 1 euro par boîte de médicaments. Le prix de l'amoxicilline, l'antibiotique le plus courant pour les angines, a été augmenté de 10 %. Cette mesure est critiquée par l'association France Assos Santé : "Les laboratoires sont donc financièrement incités à respecter leurs obligations d'approvisionnement et de stocks inscrites dans le Code de la santé publique !"

La clause de sauvegarde a en outre été plafonnée à 1,6 milliard d'euros pour 2023 et 2024, ce qui représenterait un effort de 500 millions d'euros de la part de l'État, d'après les estimations. Une commission a également été mise en place pour réfléchir au dispositif, et a proposé de limiter de façon permanente la clause de sauvegarde à 500 millions d'euros par an. Elle a toutefois été contestée par sa trop grande proximité avec les laboratoires. Enfin, le gouvernement a établi une liste de 450 médicaments critiques, qui pourraient bénéficier d'une revalorisation de prix.

Le prix n'explique pas tout

Les stratégies des entreprises du secteur ont également contribué à la déperdition industrielle et aux pénuries de médicaments. Afin de se focaliser sur le développement de molécules innovantes à forte rentabilité, Sanofi a ainsi délaissé les traitements standards. Avec l'externalisation croissante de la production, en particulier en Asie, le groupe a abandonné au tournant des années 2000 les usines de secours, utilisées en cas de

défaillance d'un fournisseur. Les acteurs du domaine pharmaceutique affirment que les économies générées sur le plan industriel leur permettent d'investir dans les médicaments innovants. Pour l'économiste de la santé Nathalie Coutinet, il s'agit avant tout de choix stratégiques favorisant la création de valeur actionnariale : "Les laboratoires pharmaceutiques se sont fortement financiarisés. Les actionnaires disposent désormais d'un poids important dans les stratégies des firmes pharmaceutiques. Ce sont notamment des fonds d'investissement américains comme BlackRock ou Vanguard dont l'objectif est d'obtenir une rentabilité maximale." Cette évolution s'est accompagnée d'une focalisation vers les marchés de niche, au détriment des médicaments destinés au plus grand nombre.

La forte protection apportée par les brevets limite en outre la concurrence et empêche la diffusion de la production. Selon les laboratoires, les brevets permettent de rétribuer correctement l'innovation. Celle-ci est toutefois déjà fortement financée par l'argent public, et de plus en plus le fait de start-up rachetées par les grands acteurs du médicament. Pfizer avec BioNTech, Novartis avec le traitement Zolgensma ou encore Gilead avec le Sovaldi : ce type de situation se multiplie et interroge sur l'apport des laboratoires justifiant un tel niveau de protection des médicaments. Pour Olivier Maguet, qui a écrit sur le Sovaldi, "[les laboratoires] se contentent souvent de racheter ce brevet. Ils ne font que racheter une situation de rente financière." Même l'insuline, découverte en 1921, fait toujours l'objet de brevets.

Outre les transferts de recherche publique, l'innovation est financée par le crédit impôt-recherche. Pour Laurence Cohen, rapporteur de la Commission d'enquête du Sénat sur le médicament, "d'une certaine manière le médicament est payé plusieurs fois par l'argent public." Le médicament apparaît donc comme fortement subventionné, atténuant l'impact des faibles prix dans les problématiques de recul de la production française.

Renaud Hammamy

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- Collombat Benoît, "Pénurie de médicaments : comment en est-on arrivé là ?", *francetvinfo.fr*, 24 septembre 2023
- De Foucaud Isabelle, "La guerre des prix des médicaments relancée", *Challenges*, 21 septembre 2023, p.22-24
- Poullennec Solenn, "La grande envolée des dépenses de médicaments", *lesechos.fr*, 26 mai 2023
- Poullennec Solenn, "Le Sénat veut revoir la fixation du prix des médicaments pour lutter contre les pénuries", *lesechos.fr*, 6 juillet 2023
- "Le gouvernement fait un geste en faveur des industriels du médicament et plafonne l'un de leurs prélèvements", *latribune.fr*, 20 septembre 2023
- "Pénuries de médicaments : quelles causes et quels leviers d'action ?", *lesechos.fr*, 9 octobre 2023



Partie 3

Vers une réforme européenne visant des médicaments plus innovants et plus disponibles pour tous

Article

Après deux ans et demi d'attente, la Commission européenne a présenté en avril 2023 sa proposition de révision de la législation pharmaceutique. Elle vise à répondre aux multiples défis qui s'imposent aux États membres en matière de santé, parmi lesquels un accès rapide et équitable aux produits innovants, et la sécurisation des approvisionnements.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 14/02/24

40% des produits finis médicaux commercialisés dans l'Union européenne proviennent de pays tiers, et entre 60 et 80% des principes pharmaceutiques sont fabriqués en Chine et en Inde, notait *L'Usine nouvelle* en avril 2023. Dans ce contexte, la Commission européenne a présenté le 26 avril 2023 sa proposition de réforme des produits pharmaceutique pour "des médicaments plus accessibles, plus abordables et plus innovants".

De multiples défis

Annoncé dès novembre 2020, ce "paquet pharmaceutique", a connu plusieurs reports. Il s'agit de la plus importante réforme dans l'industrie pharmaceutique depuis vingt ans. Elle vise à répondre à des défis nombreux : besoins médicaux non satisfaits, prix élevés des traitements innovants, pénuries de médicaments, nécessaire transformation numérique, prise en compte de l'impact environnemental de la filière...

Elle poursuit ainsi plusieurs grands objectifs, à savoir la création d'un marché unique des médicaments pour un accès rapide et équitable partout dans l'UE à des produits "sûrs, efficaces et abordables", le développement d'un cadre attractif et propice à l'innovation, la réduction des délais d'autorisation des médicaments, la sécurité de l'approvisionnement, la résistance aux antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux, antifongiques, antiparasitaires), et la visée d'un médicament "plus durable sur le plan environnemental".

Des incitations pour le développement de médicaments pour tous et innovants

Parmi les éléments forts de cette révision figurent de nouvelles mesures visant à encourager les entreprises à mettre leurs médicaments à disposition des patients dans tous les États membres de l'UE et à développer des produits correspondant à des besoins médicaux non satisfaits.

Pour cela, "la Commission européenne propose de manier la carotte et le bâton" explique le journal *Le Monde*. Elle prévoit de réduire de deux ans, soit de 10 à 8 ans, la période d'exclusivité commerciale d'un produit, c'est-à-dire la période pendant laquelle les médicaments innovants ne sont pas confrontés à la concurrence des génériques ou biosimilaires.

Toutefois, les industriels pourront bénéficier d'un rallongement de deux ans de cette période à la condition de lancer leurs produits innovants dans tous les États membres. Des rallongements supplémentaires pourront être également être accordés dans certains cas : si le médicament répond à un besoin médical non satisfait (six mois), si le médicament peut traiter d'autres maladies (un an), etc. Au total, les industriels pourront étendre la durée de protection jusqu'à 12 ans, et même 13 ans pour les médicaments répondant à des maladies rares.

Des périodes d'exclusivités pourraient également être accordées aux laboratoires développant de nouveaux antimicrobiens plus performants, la résistance aux antimicrobiens étant identifiée comme une des principales menaces sanitaires dans un proche avenir.

Aussi, les délais d'autorisation des médicaments et vaccins seront réduits, avec un délai d'évaluation par l'Agence européenne du médicament (EAM) passant de 210 à 180 jours et un délai d'autorisation passant de 67 à 46 jours. Il est à noter également que, pour plus de transparence, les titulaires d'une AMM (autorisation de mise sur le marché) devront aussi publier dans un délai d'un mois après l'obtention la totalité des aides publiques perçues dans le cadre de la R&D du produit.

Une réforme nuisible à l'attractivité du continent en R&D ?

Les propositions relatives à la réduction de la durée de la protection des données sont toutefois critiquées par les industriels, souligne *Pharmaceutiques*. "Cette proposition comporte des points positifs, mais les effets négatifs de certaines mesures pèseront beaucoup plus lourd et grèveront l'attractivité européenne vis-à-vis des investissements industriels pour l'innovation" estime Nathalie Moll, la directrice générale de European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA).

Saluant la modulation des incitations pour "stimuler l'investissement où il n'y en a pas assez", Yann Le Cam, directeur général d'Eurordis (fédération européenne des associations dans les maladies rares), estime quant à lui qu'il "faudrait aller encore plus loin pour

renforcer l'attractivité, car l'Europe a déjà décroché en matière de R&D par rapport aux États et à la Chine". Parmi ses propositions : "proposer une année d'exclusivité supplémentaire si la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est déposée à l'EMA (Agence européenne des médicaments) avant la FDA (Food and Drug Administration)".

Adrien Samson, Senior Manager politiques de santé et affaires publiques d'EuropaBio (association européenne représentant les intérêts de l'industrie des biotechnologies) se questionne également : "Qui doit décider qu'un besoin médical non satisfait est plus important qu'un autre ? Et comment peut-on savoir aujourd'hui quels seront les besoins non satisfaits en 2040 ?".

Remédier aux pénuries via une meilleure gestion et des partenariats

Un autre volet de la réforme concerne la gestion des pénuries de médicaments en Europe. La Commission européenne prévoit un rôle de coordination accru pour l'EMA et un renforcement des obligations des entreprises. Celles-ci sont chargées de notifier plus rapidement les pénuries et les retraits de médicaments et de tenir à jour des plans de prévention.

Alors qu'une nouvelle pénurie de médicaments était annoncée pour l'hiver 2023-2024, la Commission a notamment dévoilé une nouvelle série de mesures en octobre 2023. À court terme, elle a lancé l'établissement d'une liste de médicaments critiques dans l'Union européenne pour travailler sur la production et les chaînes d'approvisionnement en tension. Elle a également prévu le lancement d'un mécanisme de solidarité entre les États membres pour la redistribution de médicaments en stock vers un pays en situation de pénurie. Dès début 2024, la Commission européenne espérait également la mise en place d'une alliance pour les médicaments critiques avec l'objectif de "renforcer la capacité de l'Europe à produire et à innover dans la fabrication de médicaments de principes actifs critiques". Des partenariats pourront aussi être mis en place avec des pays tiers pour la production de ces médicaments critiques.

Outre la liste des médicaments critiques et la mise en place mécanisme de solidarité entre pays, tous deux prévus d'ici fin 2023, les nouvelles mesures annoncées par la Commission européenne étaient prévues pour 2024. L'adoption de la réforme présentée en avril 2023, quant à elle, ne devrait pas être adoptée avant un délai de deux ans, en raison notamment des élections européennes qui interviendront au printemps 2024. Alors que la santé est un sujet sensible dans une logique d'harmonisation, le texte présenté par la Commission européenne pourrait être largement réécrit au cours des débats, soulignent des avocats interviewés par le magazine *Pharmaceutiques*.

Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- Chaffin Zeliha, "La Commission européenne veut garantir un accès rapide aux médicaments", *lemonde.fr*, 26 avril 2023
- Viudez Nicolas, "La Commission européenne dévoile une nouvelle série de mesures", *IndustriePharma*, décembre 2023, p.42
- Wierzbicki Julie, "Paquet pharmaceutique européen. La refonte de la discorde", *Pharmaceutiques*, juin-juillet 2023, p.47-50

La France ambitionne de doubler sa production de biomédicaments d'ici 2030

Synthèse

La France vise à améliorer sa compétitivité dans le domaine de la bioproduction. Le nouvel organisme France Biolead a pour objectif de fédérer la filière et d'accompagner l'augmentation de la production de biomédicaments en France, ainsi que le nombre d'emplois. Des entreprises mènent déjà des projets pour produire sur le territoire et développer de nouveaux produits.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 04/12/23

Faits, tendances et initiatives

- ❖ La bioproduction bénéficie **d'un nouvel élan, avec pour objectif d'accroître la production française de thérapies innovantes.**

95% des biomédicaments vendus en France proviennent de l'étranger (notamment Europe, États-Unis et Chine).

Dans ce domaine, la France a connu un retard, notamment du fait d'une désindustrialisation générale au début des années 2000 qui a également touché l'industrie pharmaceutique.

Aujourd'hui, si le monde académique parvient à innover, **le pays a des difficultés à industrialiser les nouvelles solutions.** Son point faible est de ne pas bénéficier de structure de soutien de la bioproduction.

- ❖ Dans ce contexte, **France Biolead a été fondé fin 2022.** L'organisme fédère l'écosystème de la production de médicaments innovants en France. Ses membres fondateurs sont : Alliance Innovation Santé Nouvelle-Aquitaine (ALLIS-NA), Capgemini, CEA, Clean Biologies, Enosis Santé, France Biotech, Genopole, GTP Bioways, Inserm, Leem, Merck, Polepharma, Sanofi, Servier et Thermo Fisher Scientific.

France Biolead accompagne l'ambition française en matière de bioproduction, à savoir :

- doubler la production de biomédicaments en France d'ici 2030 (actuellement, seuls 8 biomédicaments sont produits en France, sur les 76 fabriqués en Europe) ;
 - doubler les emplois de 10 000 à 20 000 personnes ;
 - faire émerger une licorne, tout en accompagnant la transformation de 5 PME en ETI.
- ❖ France Biolead donne **une grande importance à la notion de "filière"** et intègre donc les équipementiers et CDMO (Contract Development Manufacturing Organisations ou sous-traitants pharmaceutiques). L'objectif étant de **passer "de la production à petits volumes à une production à l'échelle commerciale"**, et aussi de "faire émerger des projets innovants, comme Calipso", explique Laurent Lafferdère, directeur général de France Biolead.
- ❖ Dans le domaine des procédés biopharmaceutiques, **les technologies à usage unique rencontrent du succès en raison de leurs nombreux avantages** (coût d'investissement initial réduit, augmentation des capacités de production, facilité d'utilisation).
- Les fabricants **multiplient les efforts pour s'adapter aux exigences du marché**, parmi lesquelles : une robustesse croissante, une réduction du risque de contamination, une adaptation à la production en continu, ainsi qu'un respect des délais de livraison après les perturbations dans les chaînes d'approvisionnement pendant de la crise du Covid-19.
- Pour **gagner en agilité et en réactivité dans leurs chaînes d'approvisionnement**, les industriels misent sur le *dual sourcing* et la régionalisation, comme l'Allemand Merck qui a relocalisé en Europe et en Chine une partie de sa production d'équipements à usage unique depuis les États-Unis.
- Les industriels travaillent également autour de la communication dans la chaîne d'approvisionnement et autour de la durabilité des produits.

Sélection d'acteurs

- La start-up toulousaine **Abionyx Pharma** (ex-Cerenis Therapeutics) s'est positionnée sur le développement d'un produit innovant appelé apolipoprotéine-A1. Cette apolipoprotéine recombinante, qui prend le nom CER-001, a récemment obtenu des résultats positifs en phase II sur la septicémie, après avoir échoué en 2017 sur le cardiovasculaire. La société a choisi une approche de production de protéine recombinante plutôt que de collecte à partir du plasma en raison de problèmes potentiels de contamination et de la nécessité de produire des quantités importantes. Abionyx a réussi à relocaliser l'ensemble de sa chaîne de production en France, en collaboration avec les partenaires GTP Bioways (en charge de l'*upstream* [l'amont]) et Novasep (en charge du *downstream* [l'aval]).

Abionyx envisage désormais de passer à des études de phase III pour confirmer à plus grande échelle le potentiel de son apolipoprotéine. La société explore également des opportunités de financement, y compris des partenariats, pour accélérer le développement. La possibilité de monnayer son expertise dans la bioproduction de l'apolipoprotéine est également envisagée.

- **Clean Cells** (filiale de Clean Biologics dédiée au contrôle qualité) est implantée dans le bocage vendéen, à Montaigu-Vendée depuis une vingtaine d'années. Fondée en 2000, elle a débuté en se focalisant sur un contaminant particulier, les mycoplasmes, dans la bioproduction. Les débuts ont été difficiles en raison du retard de la France en bioproduction. Mais l'entreprise a bénéficié d'un soutien local et national. Par la suite, elle a élargi ses activités pour offrir des services de contrôle qualité et de sécurité biologiques de produits biopharmaceutiques, ainsi que la production de banques cellulaires et de stocks de semences de virus.

Désormais, Clean Cells propose plus de 350 types de tests à destination des grands laboratoires ou des sociétés de biotechnologies plus petites, ainsi qu'auprès des CDMO. Ces tests permettent d'assurer la biosécurité, la pureté, l'identité, l'activité biologique et la non cytotoxicité des biomédicaments. Ils couvrent différents marchés tels que les vaccins, les thérapies géniques et cellulaires, les anticorps monoclonaux, les protéines recombinantes, et les phages. L'entreprise intervient peu en phase commerciale, l'essentiel de son activité se faisant au niveau clinique ou préclinique.

L'entreprise souhaiterait développer de nouvelles technologies de contrôle qualité, mais elle se retrouve confrontée au problème de la vitesse réglementaire.

Clean Cells s'est ainsi développée en diversifiant ses activités. Elle a récemment inauguré de nouveaux locaux pour augmenter ses capacités de testing et de production. Elle y a investi 22 millions d'euros. Les nouveaux locaux, de 5 300 m², comprennent des laboratoires classés et des espaces modernes pour le bien-être des salariés. Clean Cells prévoit également de recruter 20 personnes en 2023 pour soutenir son expansion.

- La biotech nantaise **Pherecydes Pharma**, fondée en 2007, se concentre sur le développement de thérapies antibactériennes à base de bactériophages, des organismes qui s'attaquent aux bactéries. Les bactériophages entrent dans la lutte contre l'antibiorésistance.

Actuellement, la société travaille sur trois familles de phages ciblant les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, et *Pseudomonas aeruginosa*, responsables de nombreuses infections résistantes.

La biotech utilise une méthode de production similaire à celle des vecteurs viraux, impliquant le prélèvement des phages, la sélection des phages les plus efficaces vis-à-vis des bactéries, et la production de phages à grande échelle et de qualité, et enfin la purification.

Bien que les phagothérapies ne soient pas encore autorisées sur le marché, que ce soit en Europe ou aux États-Unis, Pherecydes Pharma travaille sur des essais cliniques et précliniques, visant à évaluer l'efficacité de ses phages dans le traitement d'infections spécifiques. Les essais devront également permettre d'évaluer la réponse immunitaire antiphage des patients, plus spécifiquement en cas d'administration par voie intraveineuse.

La société envisage une fusion avec la biotech lyonnaise Erytech pour créer un leader mondial dans le domaine de la phagothérapie, et élargir les cibles au-delà de l'antibiorésistance.

Paroles d'expert

"[En 2023], Nous allons finaliser notre stratégie et lancer plusieurs groupes de travail sur les thématiques du financement, du réglementaire, des verrous technologiques à faire sauter, de la création d'une plateforme numérique communautaire, avec la participation de nos adhérents, et pour accélérer la structuration et le développement de la filière de bioproduction et de ses acteurs. Nous allons également accueillir de nouveaux membres représentatifs de l'ensemble des activités, et lancer un site Internet avec un annuaire en libre accès pour mettre en relation tous les acteurs de la chaîne de valeur. L'équipe de France Biolead devrait également s'étoffer en passant de deux à cinq collaborateurs permanents."

Laurent Lafferdère, directeur général de France Biolead.

"Chez Clean Cells, nous ne nous sommes jamais laissés guider par la finance. Notre logique a toujours été de savoir quoi développer et voir après comment la finance pouvait suivre. Nous sommes très fermes là-dessus. Et nous avons bien fait, aujourd'hui l'entreprise est en très bonne santé. Et avec cette nouvelle assise, nous changeons de dimension. Nous nous sommes industrialisés."

Olivier Boisteau, cofondateur de Clean Cells.

"Nous avons une très bonne relation de proximité avec l'agence [l'ANSM – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé], ils sont très supportifs. Peut-être parce que l'antibiorésistance va devenir un grave sujet de santé publique. Peut-être aussi parce que les phages sont utilisés depuis des décennies dans les pays de l'Est et que, généralement, ils sont bien tolérés."

Céline Breda, directrice des Opérations industrielles de Pherecydes Pharma.

Synthèse rédigée d'après l'article "Bioproduction. Une ambition à concrétiser", in *Industrie Pharma magazine*, n° 148, avril 2023

Seqens, acteur de la reconquête de la souveraineté sanitaire française

Article

Sous-traitant de la chimie pharmaceutique, Seqens, âgé d'une vingtaine d'années, est un symbole dans la reconquête de la souveraineté sanitaire de la France. Engagé dans la relocalisation de la production de paracétamol en France, il opère en parallèle une diversification dans les biothérapies.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 07/02/24

Seqens, créé en 2003 via la reprise d'anciens actifs chimiques de Rhodia, est devenu en une vingtaine d'années l'un des cinq plus gros sous-traitants mondiaux de chimie pharmaceutique selon le journal *Les Échos*. En 2023, l'entreprise représentait un CA de 1,4 milliard d'euros avec 3500 salariés (dont 1800 en France), 24 sites de production (8 en France) et 10 centres de R&D.

Une usine française de paracétamol d'ici 2025

Seqens représente une entreprise emblématique dans la relocalisation de la production de médicaments en France, à travers son projet de construction d'une unité de paracétamol à Roussillon en Isère à l'horizon 2025. Le projet a été lancé en 2020, après l'annonce par Emmanuel Macron de son souhait de restaurer la souveraineté sanitaire du pays. Le paracétamol n'était plus produit en France depuis 2008, date de la fermeture de l'usine de Rhodia.

Dotée une capacité de production de 15 000 tonnes par an, cette usine pourra couvrir la moitié des besoins en paracétamol de l'Europe. Cette capacité de production représente trois fois la demande française et prend place sur un marché annuel évalué à 180 000 tonnes, selon *L'Usine nouvelle*.

Le projet de réindustrialisation coûte environ 100 millions d'euros, dont près d'un tiers financé par l'Etat. "Sans cette subvention, nous ne l'aurions jamais fait", a avoué Pierre Luzeau, président de Seqens, auprès du journal *Le Monde*. Le projet a également pour partenaires Sanofi (Doliprane) et Upsa (Dafalgan et Efferalgan). Tous deux producteurs de spécialités à base de paracétamol, ils se sont engagés sur des contrats à long terme. La mise en place du projet a également reposé sur une troisième condition : sa

compétitivité ; un sujet maîtrisé par Seqens, qui détient également une usine en Chine, souligne *L'Usine nouvelle*.

Pour la production de son principe actif, le site isérois aura recours à l'automatisation et à la chimie en flux continu. Le procédé, mis au point sur le site de Porcheville, a nécessité 18 mois de R&D. Il permettra "une production rentable, avec une empreinte environnementale très largement réduite : -75% d'émissions de CO₂, -65% de consommation d'énergie, élimination des effluents et quasi-élimination des déchets", explique l'entreprise.

"L'objectif est de réussir cette réindustrialisation de manière la plus verte possible, qu'elle soit innovante, performante et compétitive pour assurer sa pérennité", a commenté Robert Monti, directeur général des activités aspirine et paracétamol de l'entreprise, auprès de *L'Usine nouvelle*. Le site de Roussillon devrait être mis en service fin 2024 avec de premiers lots commerciaux attendus d'ici fin 2025 ou début 2026.

Une diversification dans les médicaments biologiques

En parallèle, Seqens se démarque par son orientation vers les produits biologiques issus du vivant. L'entreprise a officialisé en novembre 2023 la reprise de l'usine de bioproduction CellForCure des Ulis (Essonne), vendue par le groupe pharmaceutique suisse Novartis. Ce site est stratégique pour la production de biomédicaments en France. Créé en 2013 par le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) et acquis en 2019 par Novartis, "il se repositionnera à nouveau comme un centre spécifique de production à façon [après avoir été consacré à la production de Novartis pendant un temps], que ce soit pour le développement ou la fabrication jusqu'à l'échelle commerciale de biomédicaments, pour le compte de laboratoires académiques, d'entreprises de biotechnologies ou de grands groupes pharmaceutiques", explique *L'Usine nouvelle*.

Dans le domaine de la bioproduction (défini comme l'ensemble des procédés et biotechnologies permettant de produire des biomédicaments), le besoin est grand. La biotechnologie permettra à l'avenir de traiter de nombreuses pathologies, notamment dans le domaine de l'oncologie. Les biomédicaments représentent actuellement la moitié des médicaments en développement dans le monde. Dans ce domaine, la France est en retard. Seulement 8 des 76 biomédicaments commercialisés en Europe sont produits en France.

Pour Seqens, le rachat du site CellForCure des Ulis marque un "premier pas" vers les thérapies cellulaires et géniques, soit un complément stratégique de ses activités.

"L'objectif est de faire de Seqens le sous-traitant le plus complet du marché, avec une offre continue de la chimie à la biologie d'ici à trois ans" a annoncé Pierre Luzeau. L'entreprise entend se doter d'autres technologies de production dans les trois prochaines années, note le journal *Les Échos*.

Chrystèle Reynier

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- Chaffin Zeliha, "Produire des médicaments en France, une difficile reconquête sanitaire", *lemonde.fr*, 9 janvier 2023
- Chauvot Myriam, "Champion de la relocalisation des médicaments, Seqens se lance dans les biothérapies", *lesechos.fr*, 4 octobre 2023
- Chauvot Myriam, "Pharmacie : Pierre Luzeau, PDG de Seqens, le champion de la relocalisation", *lesechos.fr*, 22 décembre 2023
- Cottineau Julien, "Aux Ulis, Seqens succède à Novartis pour l'usine CellForCure, spécialiste des biomédicaments", *usinenouvelle.com*, 27 novembre 2023
- Cottineau Julien, "Bioproduction, le grand défi de la pharma en France", *usinenouvelle.com*, 14 juin 2019
- Cottineau Julien, "Produire 20 biomédicaments en France en 2030, un défi pharmaceutique gigantesque", *usinenouvelle.com*, 13 octobre 2021
- Cottineau Julien, "Seqens, retour vers le futur paracétamol", *L'Usine nouvelle*, avril 2023

Plusieurs segments porteurs se démarquent dans l'innovation pharmaceutique

Article

Sur un marché du médicament attendu en hausse au cours des prochaines années, plusieurs segments paraissent particulièrement attractifs. Portés par l'innovation, l'oncologie, l'obésité, le diabète ou la dermatologie s'imposent ainsi comme des catégories où les laboratoires renforcent leurs investissements et accélèrent leur R&D.

Par Samuel Arnaud - Publié le 14/02/24

Le marché mondial des médicaments pourrait grimper de 3 à 6 % chaque année jusqu'en 2027 pour atteindre 1 900 milliards de dollars, selon une étude menée par le spécialiste des données de santé IQVIA. La progression du secteur devrait avoisiner les 5 % au sein des principaux pays européens (France, Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Espagne) et en Amérique du Nord (États-Unis, Canada). Plusieurs autres territoires affichent des prévisions de croissance supérieures, proches des 10 %, à l'image de l'Inde, du Brésil ou du Mexique. La Turquie avoisinerait même les 30 % d'augmentation. Cette croissance s'avère stimulée par l'innovation, notamment liée à des segments reflétant l'évolution sociétale des pays développés (vieillesse), ainsi que les habitudes de vie de leurs habitants, qui favorisent la propagation de certaines maladies (cancer, obésité, diabète, etc.).

Oncologie et obésité, deux aires thérapeutiques amenées à prendre de l'ampleur

Les revenus générés par l'oncologie pourraient s'élever à 377 milliards de dollars en 2026, suite à une croissance annuelle de 13 à 16 %. Le segment constitue une priorité de recherche pour de nombreux acteurs de l'industrie pharmaceutique. "Comment rivaliser en oncologie, alors que tous les grands laboratoires investissent massivement dans ce domaine ?", s'interrogeait *Industrie Pharma magazine* à l'automne 2022. En France, Sanofi a renforcé sa collaboration avec l'institut Gustave Roussy, spécialisé dans la lutte contre le cancer, en dévoilant en janvier 2023 trois nouveaux projets de recherche précoce. De son côté, Servier a fait le choix de concentrer sa R&D sur les cancers difficiles à traiter (pancréas, voies biliaires, colorectal, etc.). "En étant un laboratoire de taille moyenne, nous avons besoin d'un positionnement précis pour être compétitifs. Il faut comprendre la biologie des cancers sur lesquels on se positionne et se focaliser dessus", indique Claude

Bertrand, directeur de la R&D de Servier. Une stratégie également adoptée par Pierre Fabre, qui accélère depuis plusieurs années sur ce terrain. "La seule façon pour nous d'exister sur ce marché est de viser des niches thérapeutiques qui n'intéressent pas forcément les gros laboratoires", souligne Éric Ducournau, directeur général du laboratoire. En 2022, Pierre Fabre avait réalisé 463 millions d'euros de chiffre d'affaires dans l'oncologie, deux fois plus qu'en 2019.

La France compte aussi de jeunes biotechs performantes dans le secteur, telles que Domain Therapeutics, spécialisée en immuno-oncologie et qui compte plusieurs partenariats avec de grands groupes (Pfizer, Boehringer Ingelheim, etc.), ou Advanced Biodesign, qui développe une thérapie ciblée en oncologie et s'avère soutenue par Bpifrance dans le cadre de l'appel à projets i-Demo, dédié au "développement de produits ou services très innovants et à haute valeur ajoutée".

À l'international, cette dynamique se retrouve chez Bayer (Allemagne), qui vise à terme les 10 milliards d'euros de vente en oncologie en se spécialisant dans les cancers gastro-intestinaux et de la prostate ; Moderna (États-Unis), qui teste un vaccin à ARN messager contre les tumeurs ; ou AstraZeneca (Royaume-Uni / Suède), dont l'oncologie représentait 38 % du chiffre d'affaires en 2021, contre 13 % en 2012.

L'obésité s'affirme comme une autre catégorie porteuse. "Le surpoids, eldorado de la Big Pharma", titre *Challenges* en novembre 2023. Selon la banque Morgan Stanley, le marché des médicaments contre l'obésité pourrait passer d'environ 15 milliards de dollars en 2024 à plus de 75 milliards en 2030. Les progrès de la recherche ont permis de faire émerger de nouveaux médicaments contrôlant la glycémie et réduisant la sensation d'appétit. "Depuis la découverte de ces effets coupe-faim mirobolants, la Big Pharma investit en masse pour décliner la recette magique de ces antidiabétiques dans le traitement de l'obésité", observe *Challenges*. Le laboratoire danois Novo Nordisk et l'américain Eli Lilly apparaissent comme les deux leaders du segment. Derrière, d'autres grands groupes comme Pfizer, AstraZeneca ou Amgen accélèrent pour se faire une place sur ce secteur prometteur, particulièrement aux États-Unis.

Une multitude de segments présentant un fort potentiel

IQVIA cite plusieurs autres spécialités amenées à occuper une place grandissante au sein de la recherche pharmaceutique. Le diabète constitue l'une des principales. En 2023, Novo Nordisk et Eli Lilly, qui sont également des acteurs phares sur ce marché, ont investi en France pour renforcer leurs capacités de production. En début d'année, Sanofi avait lui racheté, pour 2,9 milliards de dollars, la biotech américaine Provention Bio, à l'origine d'un produit pour les malades du diabète de type 1. L'Hexagone peut aussi compter sur DiogenX, basée à Nice et seule biotech européenne se consacrant à la recherche sur la régénération des cellules bêta productrices d'insuline.

La dermatologie bénéficie également d'une dynamique encourageante. "C'est un segment encore délaissé par les grands laboratoires, alors qu'il s'agit pourtant d'une aire thérapeutique en forte croissance. [...] Suivant les différentes analyses, le marché de la

dermatologie pourrait progresser de 10 à 15 % ces prochaines années.", estimait en 2023 Christophe Bourdon, PDG du laboratoire danois Leo Pharma, dont 75 % du chiffre d'affaires (1,43 milliard d'euros en 2022) repose sur cette activité. Le groupe multiplie les partenariats avec des biotechs américaines pour booster sa R&D, à laquelle est consacrée tous les ans près du quart de son chiffre d'affaires.

Enfin, l'hypercholestérolémie (5 à 8 % de croissance d'ici 2026), l'immunologie, le respiratoire, la gastro-entérologie et la douleur (+3 à 6 % d'ici 2026 pour chaque segment) représentent aussi des aires thérapeutiques sujets à un fort potentiel d'innovation selon IQVIA.

Samuel Arnaud

Principales sources utilisées pour la rédaction de cet article :

- Colmont Christine, "Marché pharmaceutique : croissance pérenne jusqu'en 2027", *pharmaceutiques.com*, 9 mars 2023
- De Foucaud Isabelle, "Le surpoids, eldorado de la Big Pharma", *Challenges*, 30 novembre 2023, p.86-88
- De Foucaud Isabelle, "Pierre Fabre dose sa recherche avec succès", *Challenges*, 19 octobre 2023, p.80-81
- Lemarchand Mathilde, "Leo Pharma mise sur les biologiques", *usinenouvelle.com*, 2 juin 2023
- Viudez Nicolas, "Servier fait le choix de l'hyperspécialisation", *Industrie pharma magazine*, octobre 2022, p.8

Pierre Fabre actionne les leviers de la croissance externe et du partenariat pour accélérer dans l'oncologie

Synthèse

Le groupe pharmaceutique et de dermo-cosmétique français Pierre Fabre nourrit des objectifs ambitieux dans le domaine de l'oncologie, portés en 2023 par une acquisition et deux partenariats auprès de partenaires étrangers.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 12/02/24

Faits, tendances et initiatives

- ❖ Acquisition et partenariats stratégiques : Pierre Fabre intensifie ses efforts en oncologie avec **l'achat de la biotech suisse Vertical Bio et la signature de deux partenariats** visant à co-développer et commercialiser des thérapies contre le cancer. Cela marque une accélération significative de sa présence dans ce secteur.
- ❖ Ciblage des mutations génétiques rares : **L'entreprise mise sur des thérapies ciblées contre des mutations rares de cancers**, avec un investissement annuel de 100 millions d'euros pour les acquisitions. Cette stratégie vise à exploiter des niches moins concurrentielles.
- ❖ Collaborations en recherche et développement (R&D) : Pierre Fabre a noué **des partenariats avec l'entreprise de R&D anglaise Vernalis** pour l'identification de médicaments en phase préclinique, **et avec la biotech américaine Scorpion Therapeutics** pour le développement de traitements contre le cancer du poumon non à petites cellules.
- ❖ Investissements en oncologie : Avec **une enveloppe R&D de 500 millions d'euros dédiée à 80% à l'oncologie entre 2023 et 2025**, Pierre Fabre souligne son

engagement dans la lutte contre le cancer, prévoyant de recruter 70 personnes dans la R&D à Toulouse.

- ❖ Objectifs ambitieux : Le groupe vise à **avoir 4 à 6 programmes en développement clinique en 2027** dans le domaine du cancer.

Sélection d'acteurs

- **Pierre Fabre** : Groupe pharmaceutique et dermo-cosmétique focalisé sur l'oncologie, adoptant une stratégie d'acquisition et de partenariat pour accélérer sa croissance dans ce secteur.
- **Vertical Bio** : Biotech suisse spécialisée dans les anticorps monoclonaux contre le cancer, acquise par Pierre Fabre, symbolisant son intérêt pour des traitements novateurs.
- **Vernalis (HitGen)** : Entreprise anglaise de R&D avec laquelle Pierre Fabre a signé un partenariat pour le développement préclinique de médicaments ciblant des mutations génétiques.
- **Scorpion Therapeutics** : Biotech américaine collaborant avec Pierre Fabre pour le co-développement de thérapies contre le cancer du poumon.

Chiffres clés

- Enveloppe annuelle de **100 millions d'euros** pour des acquisitions dans l'oncologie.
- Chiffre d'affaires de **2,7 milliards d'euros en 2022** pour Pierre Fabre, dont 43% issus des médicaments.
- Investissement initial de **65 millions de dollars** dans l'accord avec Scorpion Therapeutics, pouvant atteindre jusqu'à **553 millions** par la suite.
- **500 millions d'euros** alloués à la R&D en oncologie entre 2023 et 2025.
- Augmentation de **221%** des recettes de la division oncologie entre 2019 et 2022, atteignant **463 millions d'euros**.

Paroles d'expert

"Nous consacrons une enveloppe de 100 millions d'euros par an pour faire des acquisitions. Plus nous achetons les droits tôt, plus nous garderons les bénéfices en cas de réussite."

"Avec ces accords, nous avons déjà trois produits prêts à entrer en phase d'essai clinique. Notre objectif est d'avoir quatre à six programmes en développement clinique en 2027 dans le cancer."

Théodore Leondaridis, directeur de la franchise oncologie chez Pierre Fabre

Chrystèle Reynier

Synthèse rédigée d'après l'article "À l'ombre des grands laboratoires, Pierre Fabre fait son trou dans l'oncologie", in *lesechos.fr*, 4 octobre 2023

Iktos : IA et robotisation pour la recherche de nouveaux médicaments

Synthèse

La start-up française Iktos a été créée en 2016 avec l'objectif de réduire le processus de mise au point de candidats-médicaments entrant ensuite en essais cliniques. Pour cela, elle mêle intelligence artificielle et chimie organique, et développe un robot de synthèse automatisée.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 12/02/24

Faits, tendances et initiatives

- ❖ **Innovation et IA dans la pharmacie** : Iktos, une start-up innovante, utilise l'intelligence artificielle pour accélérer la découverte de candidats médicaments, réduisant significativement le temps et le coût de développement.
- ❖ **Plateforme Makya** : L'entreprise a créé la plateforme Makya. Elle Utilise des modèles génératifs pour concevoir des molécules chimiques adaptées à des cibles thérapeutiques spécifiques.
- ❖ **Iktos Robotics** : Elle a également imaginé une nouvelle plateforme, nommée Iktos Robotics, combinant IA et robotique pour optimiser la synthèse de nouvelles molécules, promettant de réduire davantage les délais et les coûts de développement.
- ❖ **Collaboration et croissance** : Iktos a déjà établi plus de 50 collaborations de recherche avec de grands noms de l'industrie pharmaceutique et vise à augmenter son effectif dans les prochaines années pour passer d'une soixantaine de personnes à une centaine.

❖ **Impact futur de l'IA** : L'IA générative montre un potentiel considérable pour accélérer la découverte et le développement de médicaments, avec Iktos et d'autres acteurs clés comme Exscientia (concurrent britannique) et le français Owkin au premier plan.

Sélection d'acteurs

- **Iktos** : Spécialisée dans l'utilisation de l'IA pour la découverte de médicaments, collaborant avec des géants pharmaceutiques comme Merck, Pfizer, UCB, Galapagos, Servier, Chiesi Group, Zealand Pharma, et Ono Pharmaceuticals.
- **Oncodesign** : Partenaire d'Iktos, hébergeant le développement de son robot de synthèse dans ses locaux aux Ulis (Essonne).

Chiffres clés

- **3 à 5 ans et 50 à 100 millions d'euros** : Temps et coût traditionnels pour développer un candidat médicament, que Iktos ambitionne de réduire drastiquement.
- **Plus de 50 collaborations** : Nombre de partenariats de recherche établis par Iktos avec l'industrie pharmaceutique.
- **60 employés actuellement, visant 100** : Croissance prévue de l'effectif d'Iktos dans les prochaines années.

Paroles d'expert

"Notre travail consiste à utiliser des outils numériques pour modifier et optimiser ces molécules in silico pour qu'elles soient sélectives et bien tolérées par l'organisme afin de devenir un candidat-médicament qui poursuivra son développement sur l'animal puis sur l'homme."

Yann Gaston-Mathé, PDG d'Iktos

Chrystèle Reynier

Synthèse rédigée d'après l'article "Iktos utilise l'IA pour mettre au point des candidats-médicaments",

in *Info Chimie magazine*, n° 582, décembre 2023

La transition écologique impose de nouvelles manières de produire

Synthèse

L'industrie pharmaceutique a encore des progrès à mener en matière écologique, bien que des laboratoires agissent déjà pour réduire l'impact environnemental de leur activité et de leurs produits. Le secteur doit trouver un équilibre entre impératifs économiques et exigences écologiques, sous l'impulsion de la réglementation.

Par Chrystèle Reynier - Publié le 14/02/24

Faits, tendances et initiatives

- ❖ **Transition écologique difficile** : La transition écologique de l'industrie pharmaceutique est essentielle mais complexe, nécessitant une refonte totale des processus de recherche, de production et de distribution.
- ❖ **Impact carbone significatif** : les médicaments fabriqués et consommés sur le territoire national ont généré 26,3 millions de tonnes d'équivalent dioxyde de carbone en 2022, représentant 4,3% de l'empreinte carbone totale de la France.
- ❖ **Importance des scopes de gaz à effet de serre** : Le Scope 3 (émissions indirectement produites par les activités et liées à la chaîne de valeur : approvisionnement, transport, utilisation, fin de vie...) est particulièrement critique, représentant 90% des émissions totales des entreprises du médicament, soulignant la nécessité de s'attaquer aux émissions indirectes.
- ❖ **Défis des sous-traitants pharmaceutiques** : Ces acteurs font face à des défis spécifiques liés au sourcing, à la commercialisation, et à la gestion environnementale due à la diversité et la rotation des produits fabriqués.

- ❖ **Objectifs ambitieux de réduction des émissions** : Des initiatives sectorielles et des outils adaptés sont nécessaires pour structurer la transition industrielle, avec des mesures réglementaires et économiques adaptées.
- ❖ **Performance écologique de l'Alliance franco-danoise** : Cette alliance montre une trajectoire de décarbonation avancée, avec des réductions significatives des émissions de gaz à effet de serre et une approche intégrée impliquant politique, stratégie et culture.
- ❖ **Challenges de décarbonation et recyclage** : L'industrie doit gérer les émissions de CO₂ et les GES liées aux procédés de fabrication, notamment ceux impliquant l'utilisation de solvants et de matériaux plastiques.
- ❖ **Relocalisation et innovation** : La relocalisation de la production permet une meilleure maîtrise des normes environnementales et renforce la souveraineté sanitaire, mais nécessite une adaptation économique.

Sélection d'acteurs

- **Le Leem (syndicat Les Entreprises du médicament)** : conduit un plan de décarbonation visant à l'horizon 2030 une baisse de 50% des émissions directes de CO₂ sur les Scopes 1 et 2 et une réduction de 25% des émissions indirectes de CO₂ sur le Scope 3.
- **AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer** : laboratoires pharmaceutiques (détenant une filiale en France) ayant mis en place des initiatives pour atteindre des objectifs de réduction des émissions de gaz à effet de serre sur les scopes 1, 2 et 3.
- **Chiesi, Expanscience, Servier** : industriels faisant le choix du recours à des énergies renouvelables (électricité verte, biomasse, photovoltaïque ou géothermie).
- **Leo Pharma, Guerbet, Fresenius Kabi** : laboratoires visant à réduire leur empreinte hydrique.
- **Merck, Sanofi, UPSA** : laboratoires engagés dans l'éco-conception de leurs emballages.

Chiffres clés

- L'industrie pharmaceutique a généré 26,3 millions de tonnes d'équivalent dioxyde de carbone en 2022 en France.
- 60% des laboratoires n'ont jamais réalisé de bilan carbone.

- Le Scope 3 représente 90% des émissions totales des entreprises du médicament.
- L'Alliance franco-danoise a réduit ses émissions de gaz à effet de serre de 11% sur les trois scopes entre 2015 et 2022.

Paroles d'expert

" On observe une montée en puissance des normes juridiques sur l'environnement avec la directive CSRD du 14 décembre 2022, la taxonomie ainsi que l'obligation de vigilance à travers la loi française de 2017 et un projet de directive européenne. Cet ensemble cohérent incitera fortement les industriels de la santé à s'engager pleinement sur ces sujets. [...] Le législateur européen a été ambitieux car il faut accélérer. Certes il est difficile pour les entreprises de s'approprier ces mécanismes mais les juristes peuvent les y aider."

Béatrice Parance, professeure en droit de l'environnement et droit de la santé à Paris 8

" Le défi sera de concilier les enjeux industriels, économiques et environnementaux, sans sacrifier la qualité, la sécurité et la disponibilité des médicaments. La concrétisation des engagements sectoriels exigera une prise en compte des coûts afférents dans la régulation des produits de santé, mais aussi une adaptation des procédures d'autorisation de mise sur le marché pour faciliter la modification des conditionnements."

Thomas Borel, directeur des activités scientifiques et RSE du Leem.

"Le progrès technologique va permettre de produire des médicaments très innovants, moins émetteurs."

Laurent Bécaud, directeur développement durable chez PwC

Chrystèle Reynier

Synthèse rédigée d'après l'article "Industrie verte. Défis et opportunités", in *Pharmaceutiques*, n° 312,

décembre 2023