

# Note sectorielle

## L'industrie pharmaceutique

Mai 2025





## Plan de la note

**Dynamiques et positionnements des principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux**

**Page 3**

**Chaîne de valeur du médicament et positionnement des acteurs de la pharmacie**

**Page 13**

**Pénuries, souveraineté**

**Page 20**

**Évolution du commerce extérieur, de la production et des effectifs de l'industrie pharmaceutique française**

**Page 31**

**Sextant Expertise, qui sommes-nous ?**

**Page 37**



# Dynamiques et positionnements des principaux laboratoires pharmaceutiques mondiaux

---

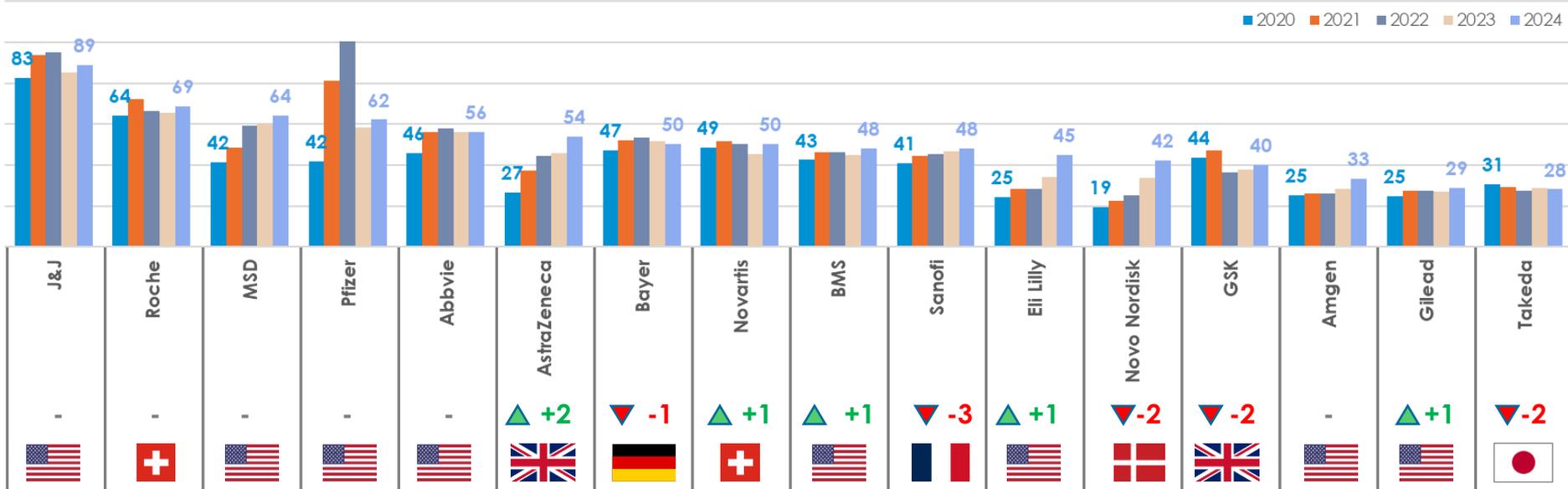


# Chiffre d'affaires des grands laboratoires

Classement des laboratoires

Source :  
Rapports  
annuels

► Top 16 des Laboratoires par chiffre d'affaires en 2024 (en Md\$) – évolution de rang depuis 2020



Un peloton de tête resté relativement stable pour 2024, en comparaison avec 2023, et dominé par Roche & les laboratoires États-Uniens.

- **Sanofi** perd 3 places et se classe 10ème en 2024.
- **AstraZeneca** poursuit sa percée en 2024 notamment grâce à de bonnes performances sur le segment de l'oncologie. L'entreprise est devenue une puissance en oncologie, augmentant ses ventes de médicaments contre le cancer de +17,2% en 2023 et +18,3% en 2024. Une croissance qui devrait se poursuivre grâce à plusieurs programmes en oncologie en phase 3.
- Pour **Eli Lilly**, outre les bonnes performances sur les produits GLP-1/GIP, l'entreprise a également indiqué que les ventes de Verzenio (cancer du sein) et de Jardiance (insuffisance cardiaque) ont bondi de +20%.

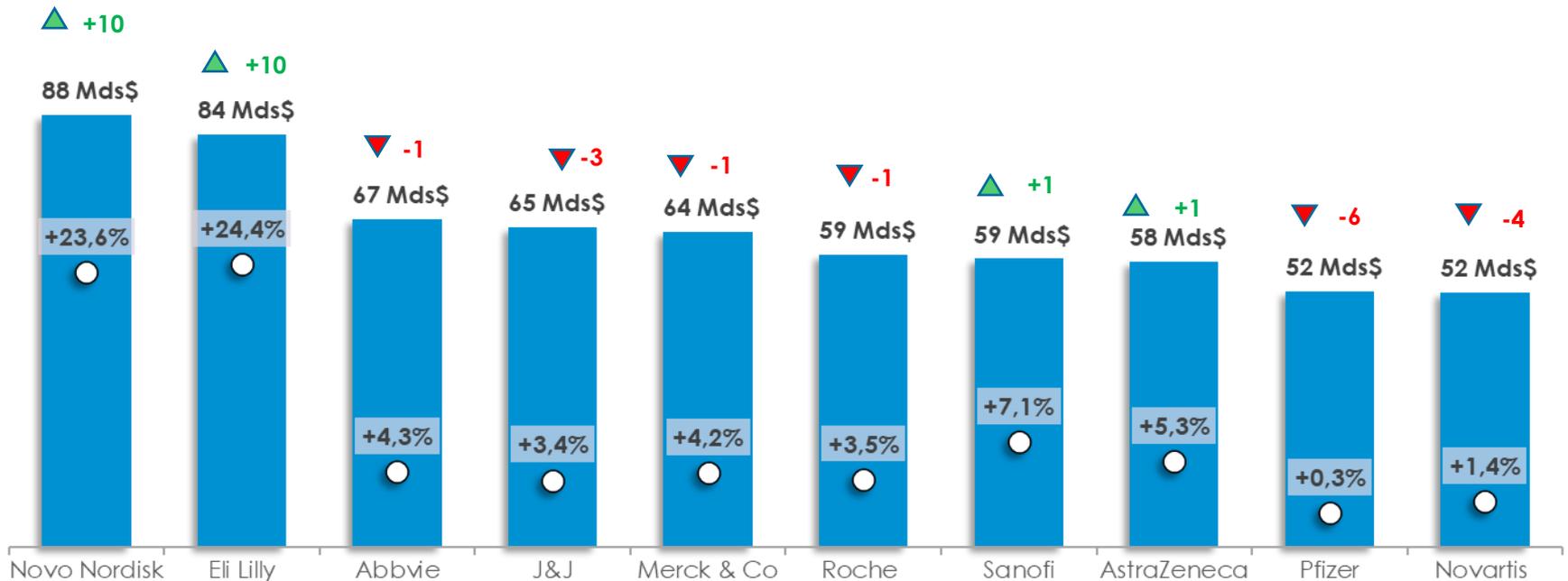
Quelques acquisitions/cessions d'ampleur à l'origine d'effets périmètres significatifs :

- **Sanofi** cession d'Opella (CA: 5Md\$) fin 2024, impact 2025
- **Gilead** Acquisition de Cymabay Therapeutics à 4,3 Mds\$ en 2024.
- **Pfizer** acquisition de **Seagen** pour 43 Mds\$ en 2023
- **GSK** et **J&J** (sortie des divisions OTC en 2022 et 2023)
- **Novartis** (sortie de Sandoz en 2023)
- **AstraZeneca** (Alexion pour 39Mds\$ en 2020)



Si Roche, Merck, AstraZeneca et Sanofi affichaient de bonnes dynamiques leur permettant de gagner des places... les grands gagnants de la période devraient surtout être Novo Nordisk et Eli Lilly qui profitent de leurs analogues GLP-1 dans l'aire de l'obésité.

► Dynamique des laboratoires de 2023 à 2030 : chiffre d'affaires 2030 prévisionnel au regard du pipe de produits (médicaments sur prescription – Mds\$ et Taux de Croissance Annuel Moyen)



Estimations : Evaluate Pharma



## Parmi les « *blockbusters* » en phase d'essai clinique, ce sont les anti-diabète / anti-obésité qui occupent désormais les premières valorisations dans les projets de R&D

Beaucoup de projets oncologie ont des approches ciblées et touchent moins de patients. Notons une percée de thérapies sur le système nerveux central, une aire qui n'avait pas connu beaucoup de produits majeurs dans la période récente.

R&D : Projets en développement

### ► Top 10 des projets en phase avancée (phase 3 ou déposés) les plus fortement valorisés (en Md\$)

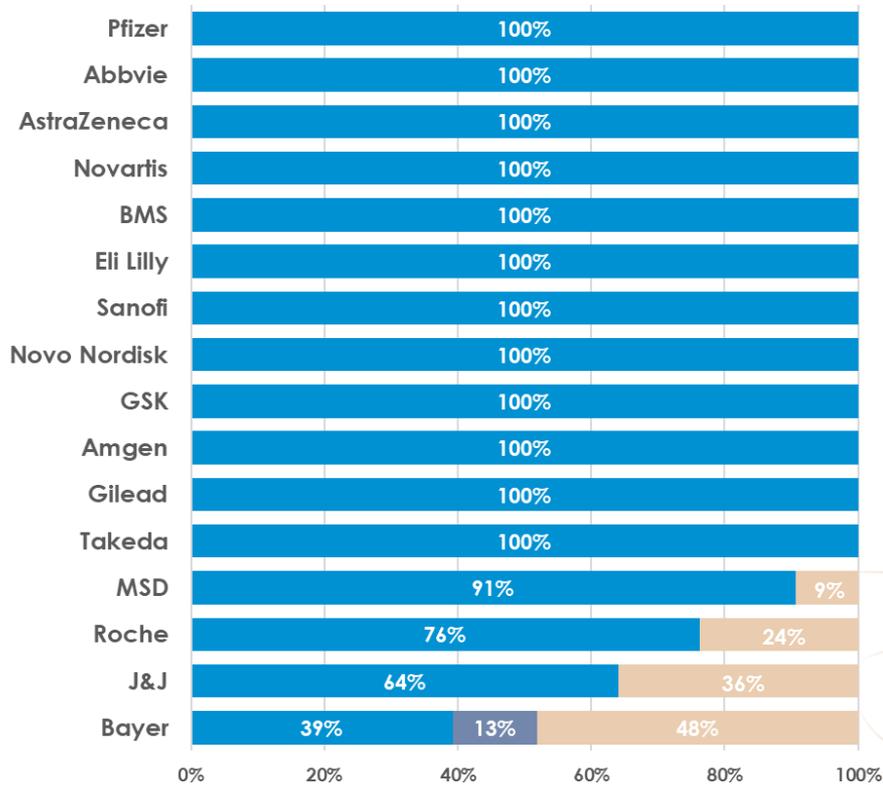
#	Projet	Laboratoires	Aire thérapeutique	Ventes annuelles projetées 2030 (en Mds\$)	Valeur actualisée du projet (en Mds\$)
1	<b>Cagrisema</b>	Novo Nordisk	Endocrinien/Gastro	20,2	80
2	<b>Orforglipron</b>	Eli Lilly	Endocrinien/Gastro	8,3	34
3	<b>Retatrutide</b>	Eli Lilly	Endocrinien/Gastro	5	32,3
4	<b>VX-121 (Vanza Triple)</b>	Vertex	Respiratoire	7,7	30,4
5	<b>MK-3475 SC</b>	Merck & Co	Oncologie	8	19,7
6	<b>Datopotamab Deruxtecán</b>	Daiichi Sankyo	Oncologie	4,4	17,5
7	<b>MariTide</b>	Amgen	Endocrinien/Gastro	2,1	12,4
8	<b>vx-548</b>	Vertex	Système nerveux central	2,9	11
9	<b>KarXT</b>	BMS	Système nerveux central	3,1	10,5
10	<b>Donanemab</b>	Eli Lilly	Système nerveux central	2,5	9
<b>Top 10</b>				<b>64</b>	<b>256,8</b>
<b>Total</b>				<b>343</b>	<b>957,1</b>

Source : Evaluate Pharma



# Le mouvement de fond d'un recentrage des laboratoires autour de la pharmacie humaine sous brevet et prescription se poursuit avec la cession par Novartis de sa division générique Sandoz.

► Poids des segments dans l'activité des grands laboratoires en 2024 (en %)



## Positionnement

En 2024, les ventes de médicaments sur prescription représentent la principale source de chiffre d'affaires des Big Pharma : en moyenne 90% du chiffre d'affaires.



## Génériques

Conçu comme une activité relais pour certains grands labos au milieu des années 2000 après la tombée de nombreux brevets et avant l'avènement des biotechnologies, le générique n'est plus considéré.

Novartis, qui faisait jusque-là exception, s'est séparé de Sandoz en 2023.

- Médicaments brevetés et sur prescription (dont biotechnologies et vaccins)
- Génériques
- Automédication & parapharmacie
- Autres (matériel médical, matériel de diagnostic, santé animale...)

Santé animale

Matériel de diagnostic

Dispositif médical (chirurgicaux notamment)

Agrochimie

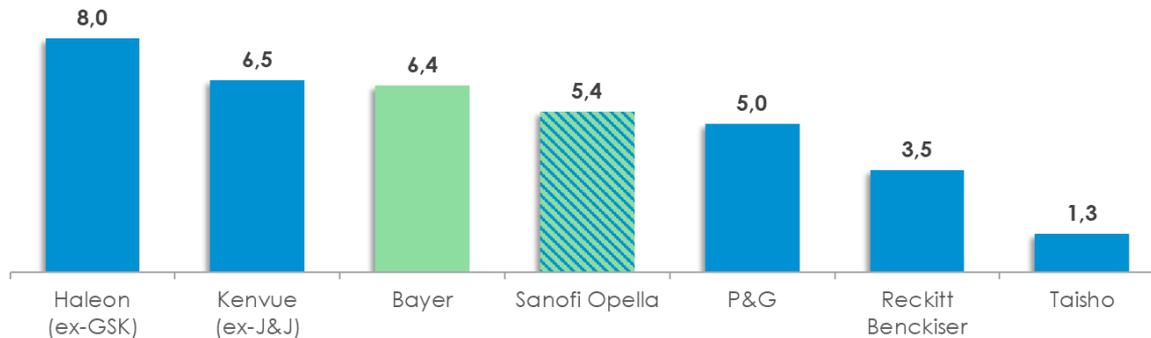
Source :  
Rapports annuels



# À l'exception de Bayer, les derniers laboratoires pharmaceutiques encore récemment présents sur le marché grand public l'ont quitté en 2022-2023 ou 2024 (Sanofi).

OTC  
désinvestissement

► Ventes des principaux acteurs de l'OTC en 2024\* (en Md\$)



Bayer regroupe toujours des activités connexes des sciences de la vie (pharmacie et agribusiness...). Bayer se distingue également par le fait d'avoir conservé son activité OTC.

D'autres acteurs de l'automédication sont souvent des groupes issus de la grande consommation (P&G, Reckitt, Modélez).

Notons également des « pure players » (Haleon, Kenvue...) issus de spin off après séparation de grands laboratoires.

## 2022

- Offre de rachat (60Md€) par Unilever rejetée.
- Autonomisation des activités Grand Public (« Haleon ») qui ont été introduites en bourse en juillet.

**2021** : Annonce de la scission, à horizon 24 mois maximum, des activités grand public.

**2022** : Annonce que les activités concernées, rassemblées dans l'entité NCHC (pour *New Consumer Health Company*) seront introduites en bourse en 2023.

**2023** : Séparation des activités OTC via l' introduction en bourse de l'entité Kenvue.

## 2021

- Vente à un fonds de capital-investissement de 16 marques considérées trop peu rentables
- Autonomisation dans l'entité « Opella » des activités grand public.

## 2023

- Annonce de l'autonomisation fin 2024 au plus tôt des activités Santé Grand Public d'Opella.

## 2024

- Accord de vente d'une participation de contrôle de 50 % d'Opella au fond américain CD&R.

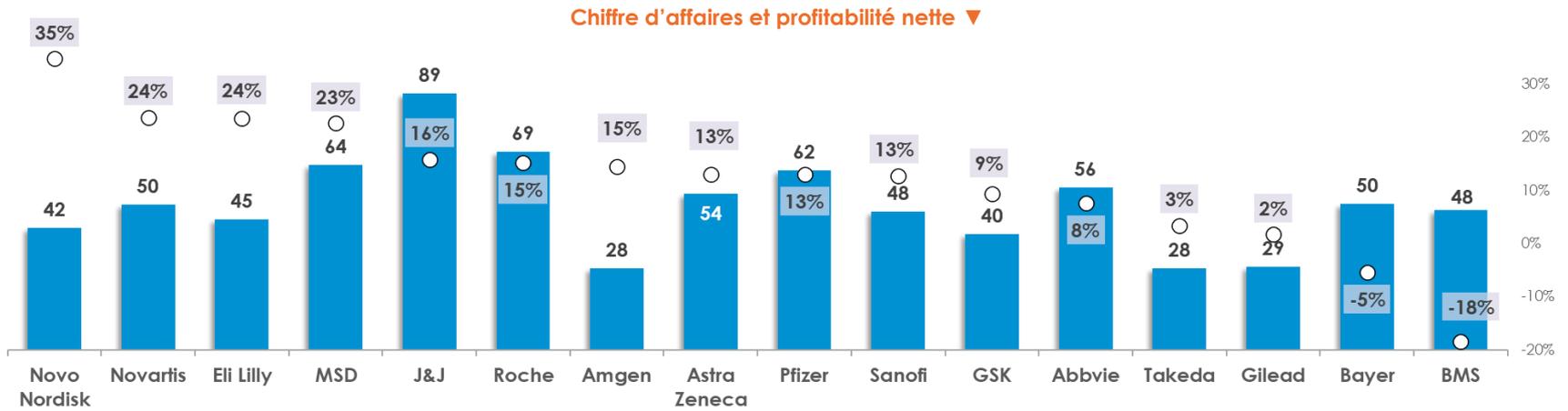
Sources : Sextant d'après Rapports Annuels

\* Chiffre d'affaires de Taisho arrêté aux neuf premiers mois de l'année



# Les grands laboratoires affichent des taux de profitabilité enviables, parmi les plus élevés tous secteurs confondus.

► Top 16 2024 des laboratoires par taux de résultat net en % du CA



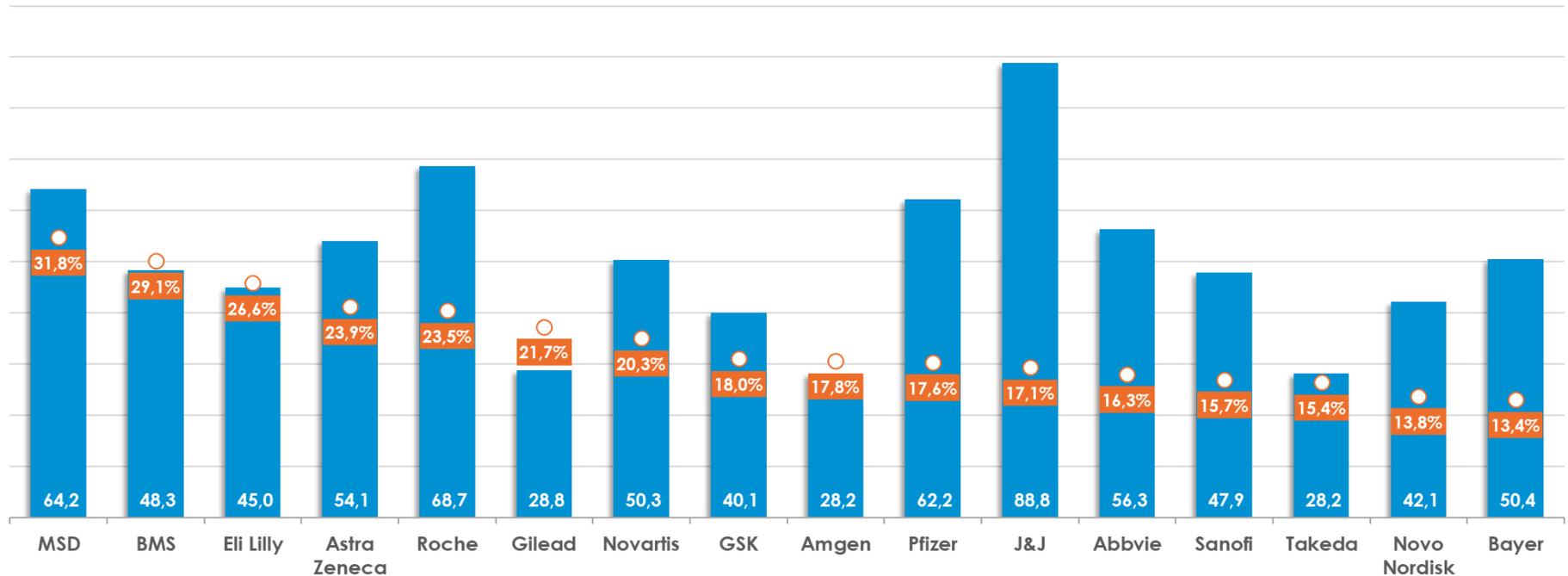
Source : rapports annuels



Les niveaux moyens de dépenses R&D rapportées au chiffre d'affaires sur les 5 dernières sont très variables parmi les grands laboratoires : ils vont de 13% à 32% entre respectivement Bayer et MSD.

R&D : situation des laboratoires

► Chiffres d'affaires 2024 & dépenses moyennes de R&D en % du CA (de 2020 à 2024)



Source : Rapports annuels des laboratoires

Au-delà de la R&D interne, les fusions-acquisitions constituent un autre vecteur d'accès à de nouvelles molécules, produits ou technologies.

Selon le stade clinique des molécules acquises, l'acquisition est comptabilisée ou non en dépenses de R&D, expliquant certains écarts entre les laboratoires.

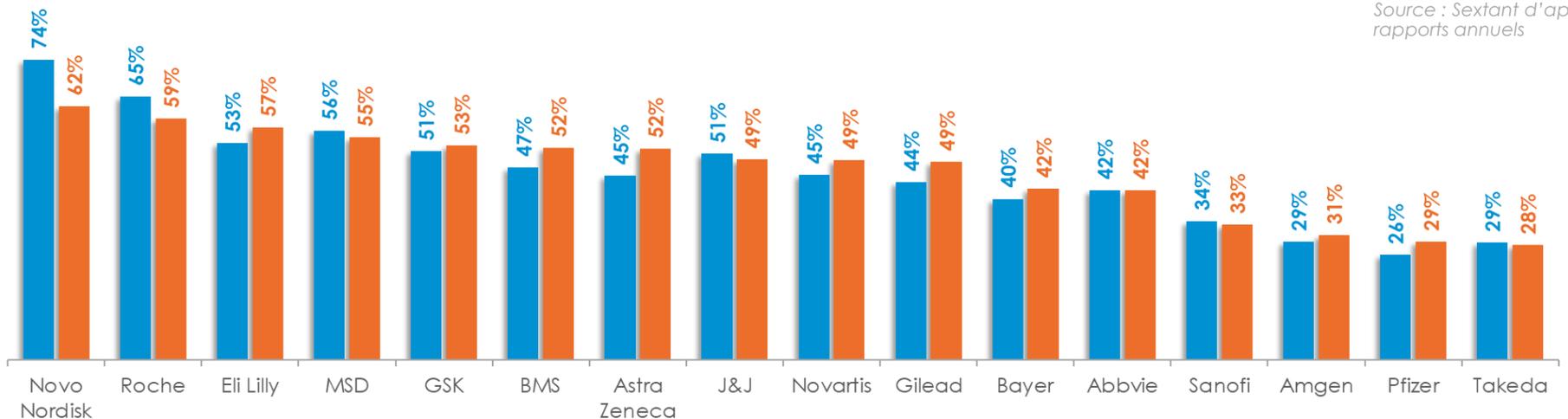


# Quelques ratios financiers des Laboratoires pharmaceutiques.

► Rentabilité économique 2023 & 2024 (Résultat net / Taille du bilan)



► Taux de rotation des actifs 2023 & 2024 (Chiffre d'affaires / Taille du bilan)

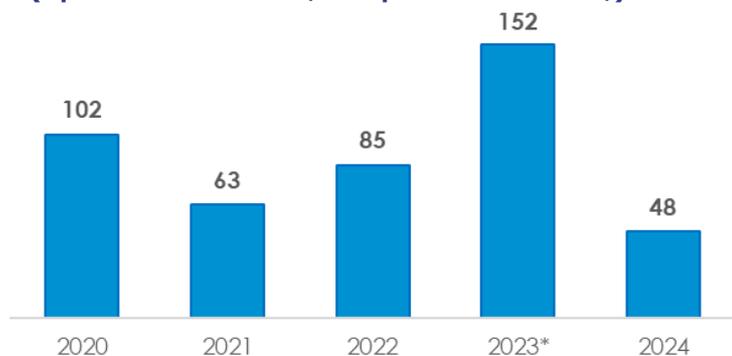


Source : Sextant d'après rapports annuels



Si l'intensité transactionnelle est restée forte avec 22 acquisitions de plus d'1Md\$, les montants en jeu sont au plus bas des 5 dernières années en 2024. Les acquisitions se concentrent plus fortement sur des phases plus précoces et l'accès à l'innovation passe plus par l'achat de licences (in-licensing) et des partenariats.

► Total des transactions mondiales en fusions-acquisitions (opérations >1 Mds\$ uniquement en Md\$)

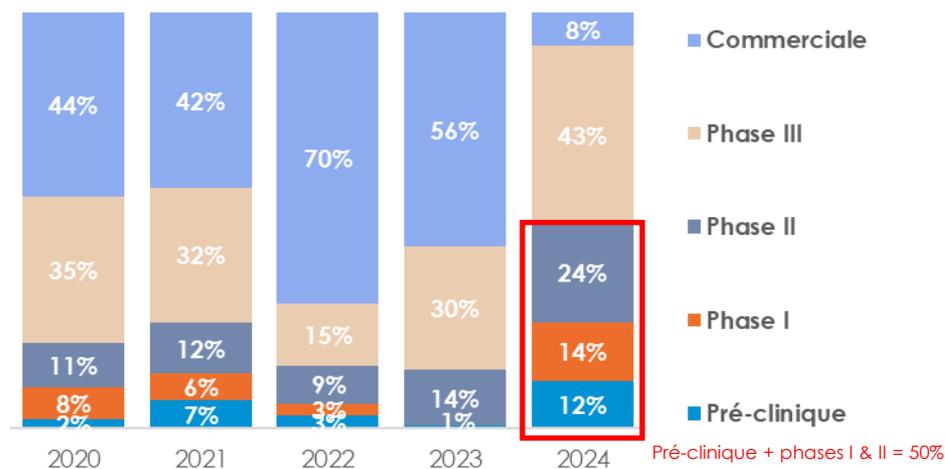


► Nombre de transactions et montant moyen (en Md\$)



Source : IQVIA Biopharma M&A Outlook 2025

► Transactions par stade de développement (en % de la valeur totale des transactions)



► La taille des fusions-acquisitions biopharmaceutiques individuelles n'a pas dépassé 5 milliards de dollars en 2024, l'acquisition d'Alpine Immune Sciences par Vertex Pharmaceuticals, pour un montant de 4,9 milliards de dollars, étant la plus importante transaction de l'année.

► Après des performances décevantes de start-up en phase précoce introduites sur les marchés – et malgré une baisse des taux entamée – ces entreprises ont vu baisser l'attrait des marchés publics. Les start-ups ont plutôt été la cible des grands Laboratoires pharmaceutiques qui se sont relativement détournés des grandes acquisitions en 2024.



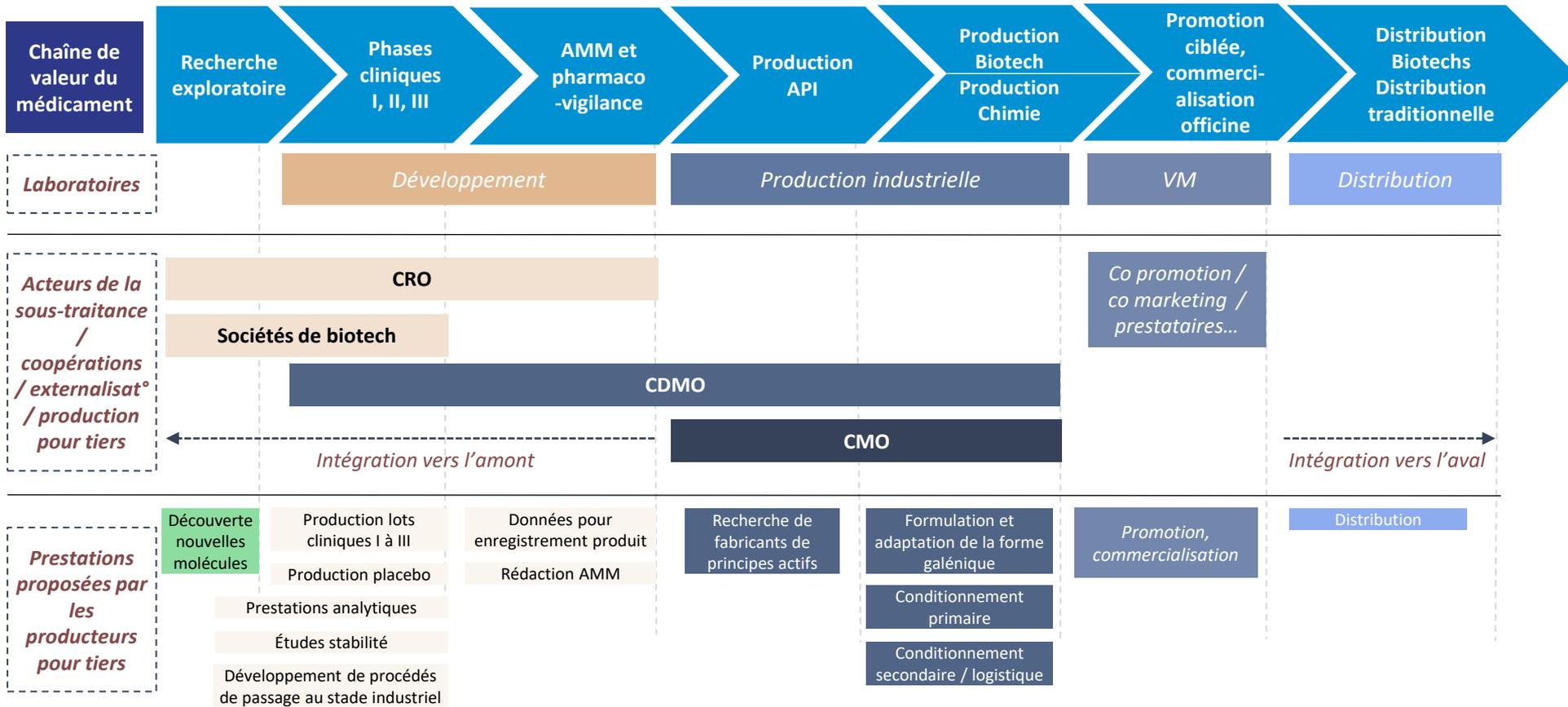
# Chaîne de valeur du médicament et positionnement des acteurs de la pharmacie

---



# À toutes les étapes de la chaîne de valeur du médicament, les acteurs se multiplient et se spécialisent... constituant de nouvelles opportunités d'externalisation / collaborations pour les Big Pharma...

## ► Positionnement comparé des acteurs de la pharmacie sur la chaîne de valeur du médicament

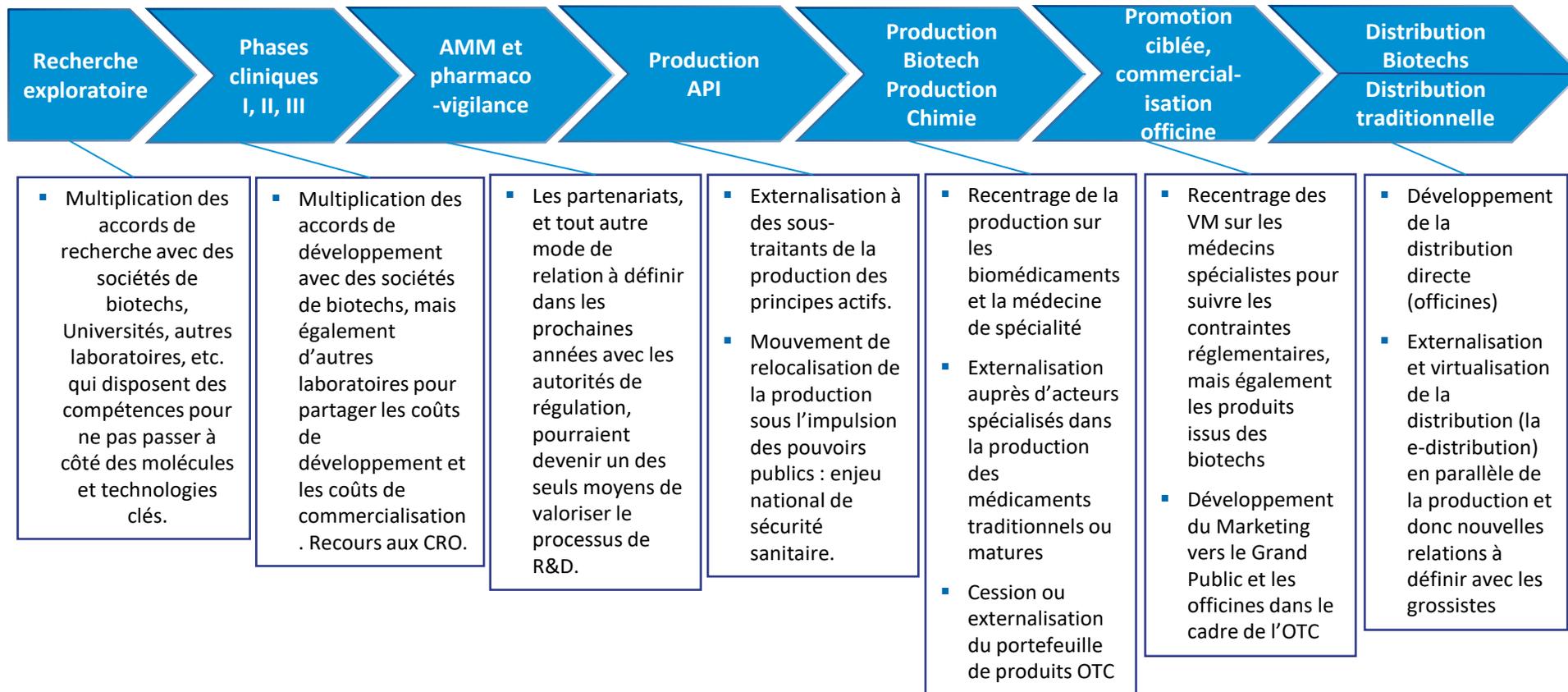


Source : Sextant + Alcimed + Pipame



# ... qui poursuivent leur stratégie de recentrage sur la médecine de spécialité et les biotechnologies.

## ► Stratégie des Big Pharma et chaîne de valeur du médicament





Par leurs rachats de sites de laboratoires et par leurs investissements, les façonniers continuent de progresser dans leur diversification et leur remontée de filière. *Ils se positionnent en guichet-unique pour les instituts de recherche en biotechs.*

### Les CDMOs avec les plus fortes assises font de forts investissements (externes et internes) sur les nouvelles modalités

- ▶ En plus de leur historique de rachats de sites pharma et de synthèse chimique, ces CDMOs se renforcent considérablement sur les biothérapies et lesdites nouvelles modalités, par des investissements internes et une forte activité d'acquisition.
  - Après une première grande extension annoncée fin 2023, Lonza a encore annoncé fin 2024 ajouter des capacités supplémentaires en ADC (conjugué anticorps-médicament) à son site de Viège en Suisse.
- ▶ Notons un mouvement assez inédit dans le monde des CDMO en 2024 avec le rachat de Catalent, alors n° 2 du secteur, par une grande pharma, Novo Nordisk, en recherche de capacités pour soutenir la croissance d'Ozempic/Wegovy.

### La chaîne de valeur des CDMO s'étend et se diversifie à la faveur du développement des biothérapies et de la sous-traitance des grands laboratoires

- ▶ Un poids croissant des biotechs – souvent focalisées sur la recherche uniquement – qui favorise le développement d'offres étendues chez les CDMOs
- ▶ Partant de la fabrication des API et lots commerciaux, l'activité des CDMO s'étend de plus en plus en amont vers les phases précoces de développement et jusqu'aux études précliniques.
- ▶ En aval du développement, ils assurent non plus seulement la fabrication mais sont de plus en plus impliqués dans les essais cliniques. L'offre tend ainsi à devenir un guichet unique incluant les fonctions de CRO.
- ▶ Plusieurs CDMO et CRO se sont d'ailleurs rapprochés :
  - un des plus importants CRO, PPD, a été acheté en 2021 par un des plus importants CDMO (Thermo Fischer) pour 17Mds\$.
  - Charles River, un des premiers CRO mondiaux a, lui, acheté plusieurs CDMO du biomédicament récemment pour un montant cumulé d'1,2 milliard de \$ : Cognate BioService et Vigene Biosciences.

« Catalent prolonge son accord avec la biotech américaine Sarepta Therapeutics. Dans le détail, la CDMO sera en charge de la production du delandistrogène moxeparavec, la thérapie génique en phase III développée par Sarepta pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie neuromusculaire. [...] **Catalent sera alors le principal partenaire de fabrication commerciale de la biotech pour cette thérapie.** »

(Usine Nouvelle, 20 janvier 2023)

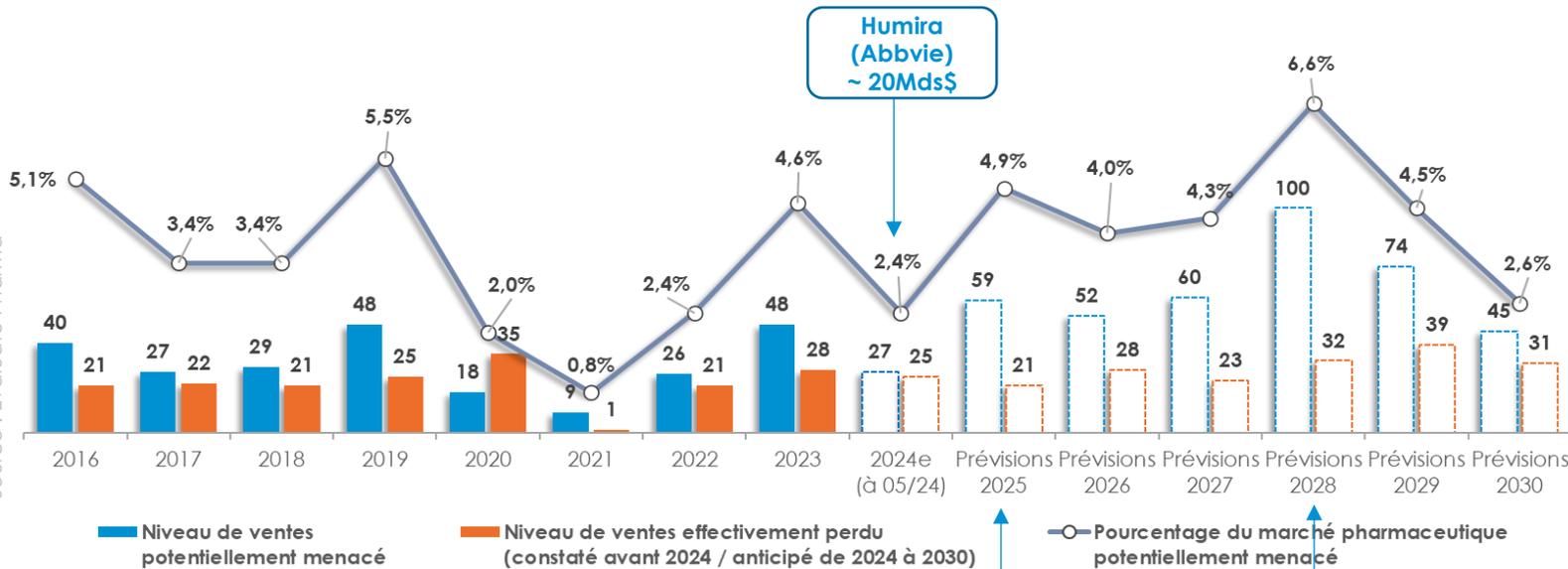


# Le modèle des grands laboratoires pharmaceutiques reste plus que jamais fondé sur la compensation par l'innovation des pertes de ventes liées à des tombées de brevets...

Si les laboratoires pharmaceutiques font face à d'importantes tombées de brevets, il n'est pas attendu que le niveau de ventes effectivement perdu augmente significativement.

Grandes « Pharma »

► Ventes mondiales menacées par les tombées de brevets (en Md\$)



Aux États-Unis, l'*Inflation Reduction Act* (ou IRA) de 2022 prévoit que les médicaments sortis depuis + de 13 ans et coûtant plus de 200M\$ par an au système social Medicare feront l'objet de négociations de prix avec les autorités compétentes.

En 2030, Dupixent, Skyrizi et Darzalex seront proches ou au-delà de ce seuil de l'IRA dont les effets sur les prix et les ventes restent délicat à mesurer à ce jour.

## PRÉCISION MÉTHODOLOGIQUE

Le **niveau de ventes potentiellement menacé** fait référence aux revenus annuels des médicaments l'année précédant leur expiration de brevet.

Le **niveau de ventes perdu correspond** à la différence entre ce chiffre de ventes menacé et les ventes des médicaments concernées l'année suivant l'expiration du brevet. (tel que déclaré par les entreprises pour les expirations passées, ou calculé par Evaluate Pharma pour celles à venir)

Revlimid (BMS)

Keytruda (Merck) : ~ 33Mds\$

Opdivo (BMS) : > 15Mds\$

Eliquis (BMS/Pfizer) : > 13Mds\$

Ibrance (Pfizer)

Trulicity (Eli Lilly)



# Un modèle reposant sur les droits d'exclusivité qui vise à stimuler l'innovation et assure des profits importants aux laboratoires propriétaires.

## Des brevets qui durent théoriquement 20 ans... au minimum :

- ▶ Les accords sur la propriété intellectuelle (accords ADPIC) signés en 1994 dans le cadre de l'institution de l'OMC établissent une durée de brevet **minimale** de 20 ans **à compter du dépôt**.  
L'obligation de compenser toute latence imputable au législateur ou à l'administration entre dépôt et commercialisation n'a pas été retenue dans les accords, mais **la plupart des pays développés ont mis en place des mécanismes de prorogation du brevet** (les CCP en Europe) afin de faire des 20 ans une durée quasi effective.

## Un modèle de brevets et autres droits d'exclusivité qui, comme espéré, favorise l'innovation ?

- ▶ Une large étude statistique sur la période 2005 – 2015 a été menée en 2018 par les équipes de Robin Feldman qui ont mis au jour la **décorrélation entre nouveaux brevets (et nouvelles AMM) et innovation réelle** :
  - De 2005 à 2015 aux États-Unis, **4 médicaments sous brevet autorisés sur 5 étaient des molécules déjà établies**.
  - 70% des 100 premiers « *blockbusters* » (40% pour le marché global) ont vu leur exclusivité prolongée, 50% plus d'une fois.
  - L'analyse des résultats a conduit les auteurs à mentionner en 2018 que « **les pratiques courantes [de perpétuation des droits d'exclusivité] nuisaient sensiblement à l'innovation en employant les ressources à l'extension de monopoles plutôt qu'à l'innovation** ».
  - L'étude a aussi montré la nette hausse des droits additionnels d'exclusivité accordés aux États-Unis pour traitement de maladies orphelines/rares : ces exclusivités peuvent même être accordées sur des molécules tombées dans le domaine public.

## Un modèle qui en tout cas participe à la forte augmentation des résultats des Grandes Pharmas

- ▶ L'extension d'une exclusivité, même de quelques mois, apporte des revenus supplémentaires très substantiels et qu'on peut considérer comme à forte marge puisque l'industriel va amortir son médicament hors période d'exclusivité.
- ▶ Les maladies rares, qui bénéficient donc d'exclusivités renforcées, constituent des poches de résultats importantes : la population cible étant restreinte les prix négociés sont hauts pour permettre à l'industriel d'amortir son coût de développement. En réalité les molécules en question peuvent être utilisées hors indication originelle et profiter du haut prix (phénomène dit de « *spillover pricing* » dont a par exemple bénéficié l'Epogen). Les populations cibles peuvent aussi être divisées (technique du « *salami slicing* ») afin de passer sous le seuil qualificatif des maladies rares.



# Quelques phénomènes et stratégies exemplaires de perpétuation des droits d'exclusivité.

## ► Des brevets déposés "en grappe" à plusieurs années d'intervalle qui allongent de fait la durée d'exclusivité :

- **De la première aux dernières indications thérapeutiques** : il est fréquent qu'une même molécule fasse l'objet de multiples dépôts de brevets espacés dans le temps en vertu de nouvelles indications ou méthodes thérapeutiques (ou *Method of Treatment*). Des études\* ont montré que les phases d'exclusivités s'en trouvent prolongées d'en moyenne 7 ans. Dans l'actualité, on assiste au redosage de l'Ozempic (diabète) de Novo Nordisk pour donner le Wegovy qui vise à attaquer le marché prolifique de l'obésité.
  - **De la recherche fondamentale à la molécule commerciale** : des brevets de structures/compositions pharmaceutiques sont déposés lors de phases très précoces de recherche fondamentale (souvent publique). L'application précise ou même le mécanisme d'action ne sont alors pas forcément entrevus. Les dépôts s'enchaînent ensuite en se suivant et se précisant jusqu'au brevetage d'une molécule précise qui sera commercialisée par la suite. Cette pratique de dépôt précoce peut se retrouver agir **contre** l'avancée scientifique et l'innovation médicale en limitant le partage de savoirs et d'informations.
- ## ► Des brevets déposés sur des innovations mineures apportées à des molécules déjà établies :
- **Médicaments de type « combinaison à dose fixe »** : galénique qui combine en une prise 2 traitements ou plus ordinairement associés dans les traitements des patients. Une orientation des prescriptions et de la promotion vers cette combinaison, voire le retrait du médicament non-combiné, peuvent redéfinir le marché et assurer ainsi la viabilité de cette technique.
  - **Médicaments à libération prolongée, à forme innovante...**

## ► Exemple d'enchaînement de brevets déposés par MSD

Source : Gabriela Costa Chaves, présentation au GSIPA2M (2022)



**Brevet 1** : protège des compositions & structures pharmaceutiques et les méthodes de traitement en tant qu'antiviral (dont les coronavirus)

**Brevet 2** : protège des compositions et structures pharmaceutiques, un composant spécifique (le molnupiravir), et les méthodes de traitement pour les coronavirus

**Brevet 3** : Même objet, appliqué au SRAS-CoV-2 et COVID-19

**Durée totale d'exclusivité : 26 ans**



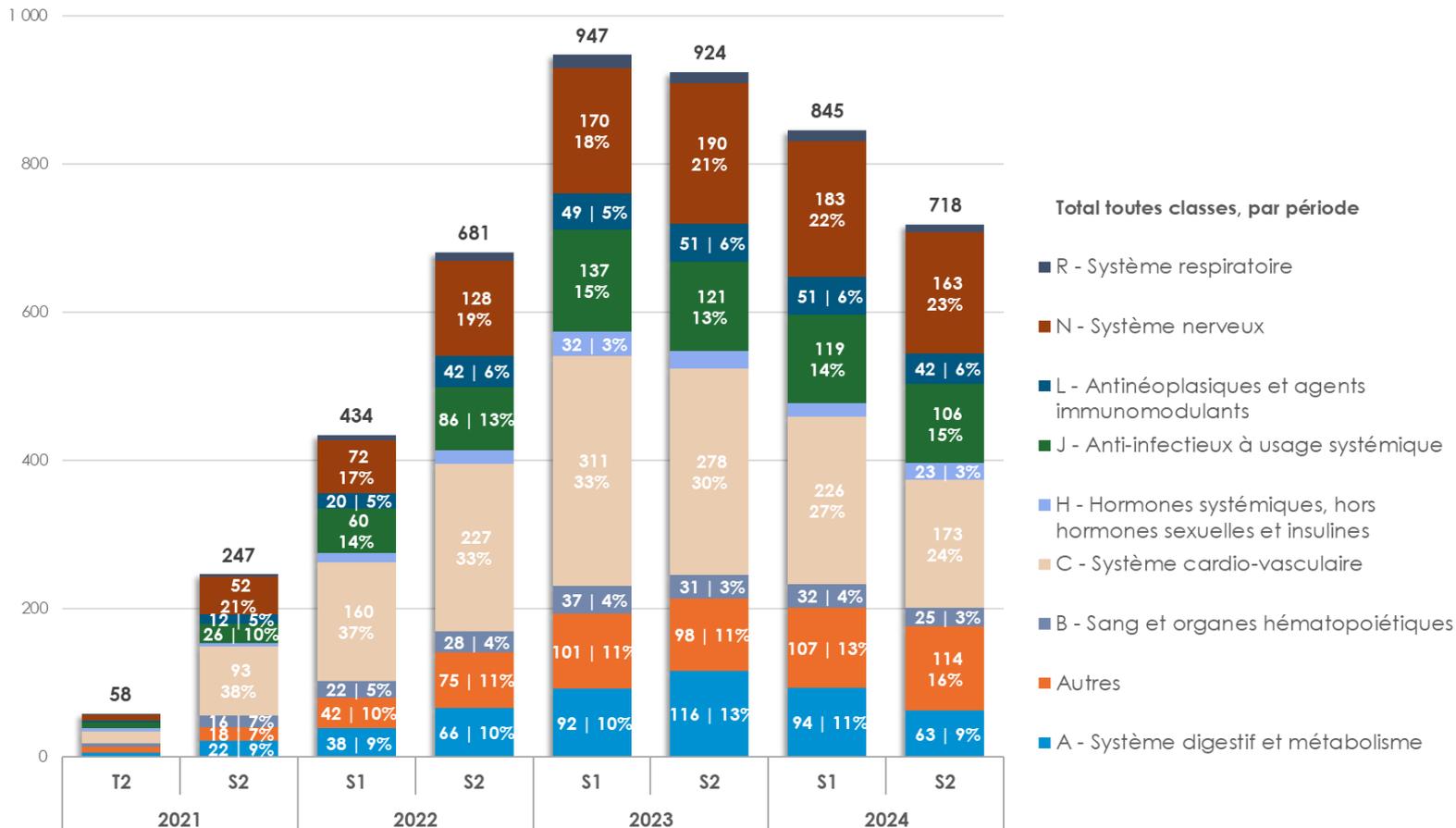
# Pénuries & souveraineté



# Le nombre de jours de ruptures de stock a reflué en 2024.

La situation s'est améliorée significativement sur les 2 semestres 2024, mais elle reste problématique dans l'absolu avec des niveaux encore très supérieurs à 2021-2022.

► Evolution du nombre moyen de jours de ruptures de stocks - par classe thérapeutique





Les déclarations de ruptures de stock ont commencé à refluer au 2<sup>ème</sup> semestre de 2023, notamment grâce à l'amélioration sur les classes cardio-vasculaire et système digestif/métabolisme. En revanche, certaines classes thérapeutiques n'ont connu qu'une légère, voire aucune amélioration.

► **Nombre moyen de jours de rupture ou risque de rupture par classe médicamenteuse**  
(moyenne des différentes présentations de la classe)

► C - Système cardio-vasculaire



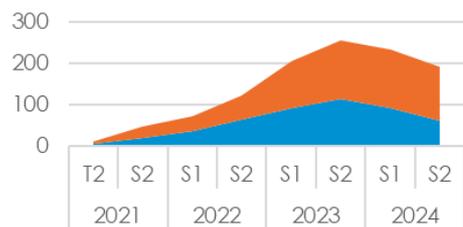
► N - Système nerveux



► J - Anti-infectieux à usage systémique



► A - Système digestif et métabolisme



► L - Antinéoplasiques et agents immunomodulants



► B - Sang et organes hématopoïétiques



■ Risques de rupture  
■ Ruptures

► H - Hormones systémiques, hors hormones sexuelles et insulines



► R - Système respiratoire



► Autres





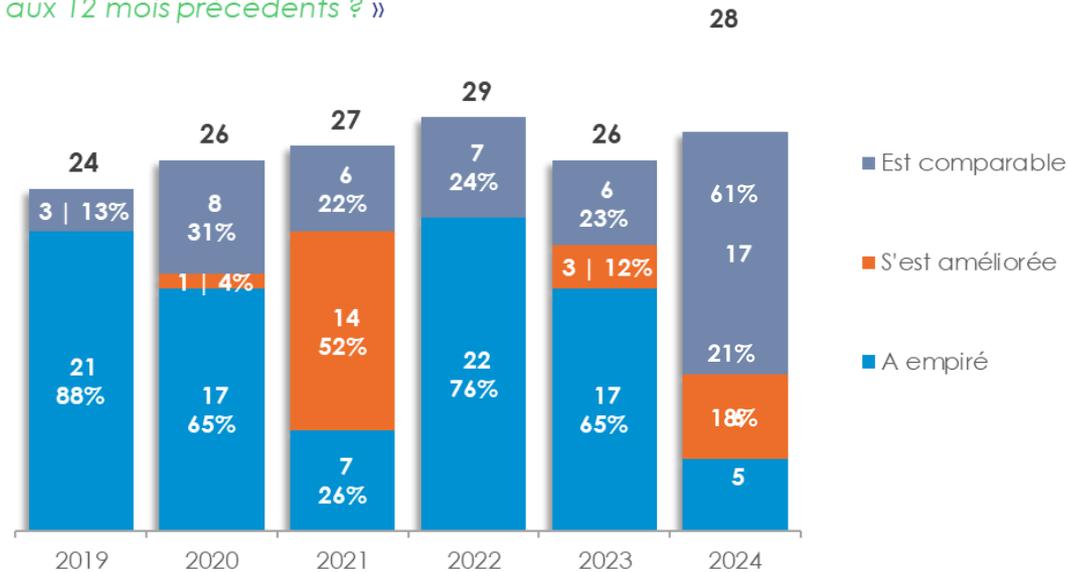
# Les ruptures ne concernent pas que la France.

De l'avis des agences nationales européennes du médicament, la situation s'est stabilisée en 2024 après avoir empiré d'une année sur l'autre pour une majorité d'entre elles sur les exercices précédents (hormis en 2021 après une année 2020 marquée par l'éruption du Covid-19). En 2024, seule 1 agence nationale européenne sur 5 déclare une amélioration de la situation.

Ruptures de médicaments FR & EU : chiffres

► Sondage d'opinion des agences nationales du médicament en Europe sur l'évolution de situation des ruptures :

« Comment qualifieriez-vous la situation [des ruptures] par rapport aux 12 mois précédents ? »



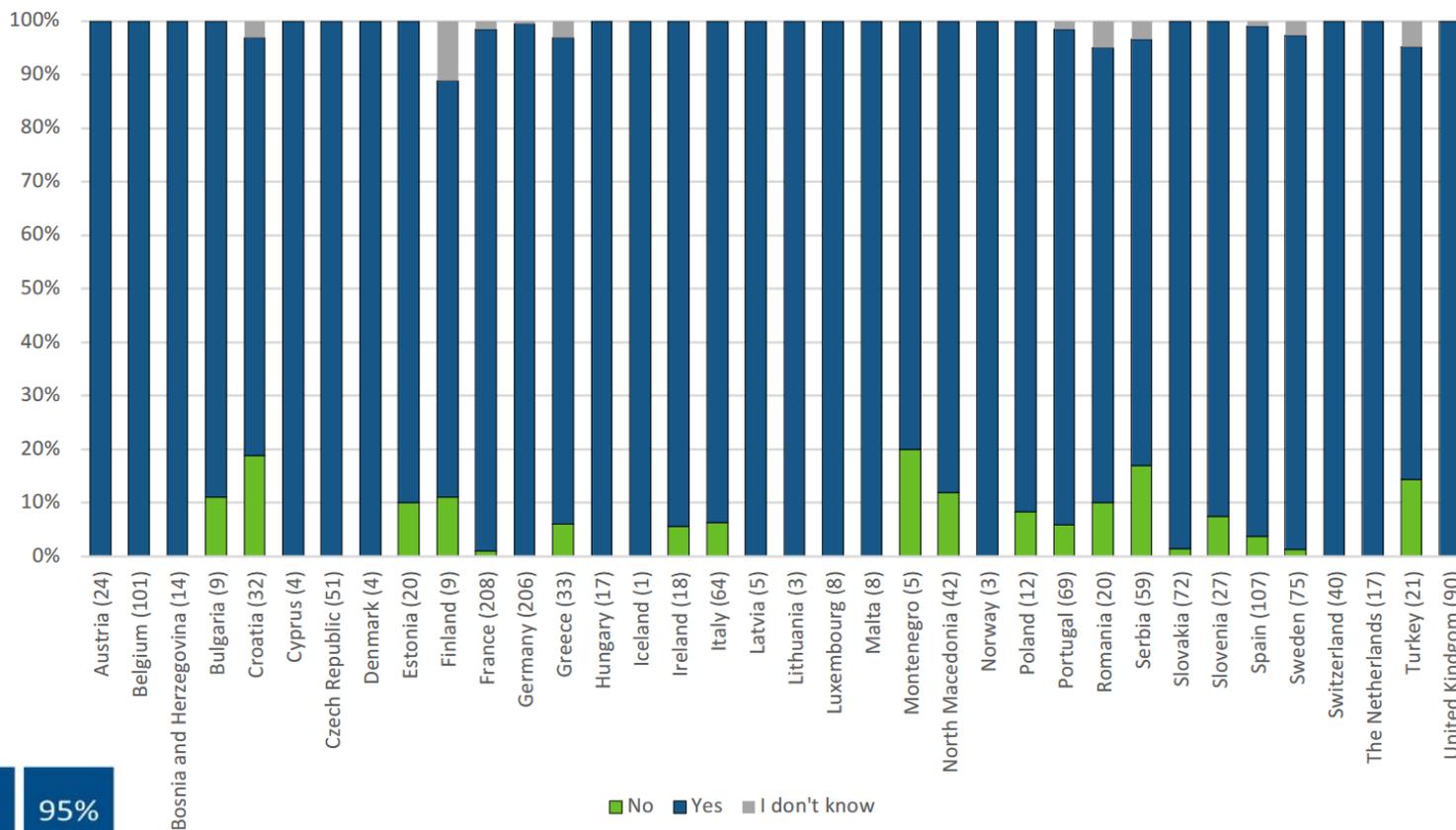
Source : PGEU



# 95% des hôpitaux européens déclaraient les pénuries comme un problème de soin et de gestion en 2023. La situation s'est donc dégradée depuis 2014 (86% des hôpitaux).

Ruptures de médicaments en Europe : chiffres

► Sondage d'opinion de 1497 hôpitaux en Europe : « Les pénuries de médicaments sont-elles un problème actuellement dans votre hôpital pour délivrer le meilleur soin aux patients et dans la gestion de votre pharmacie ? »



Non Oui Ne sait pas

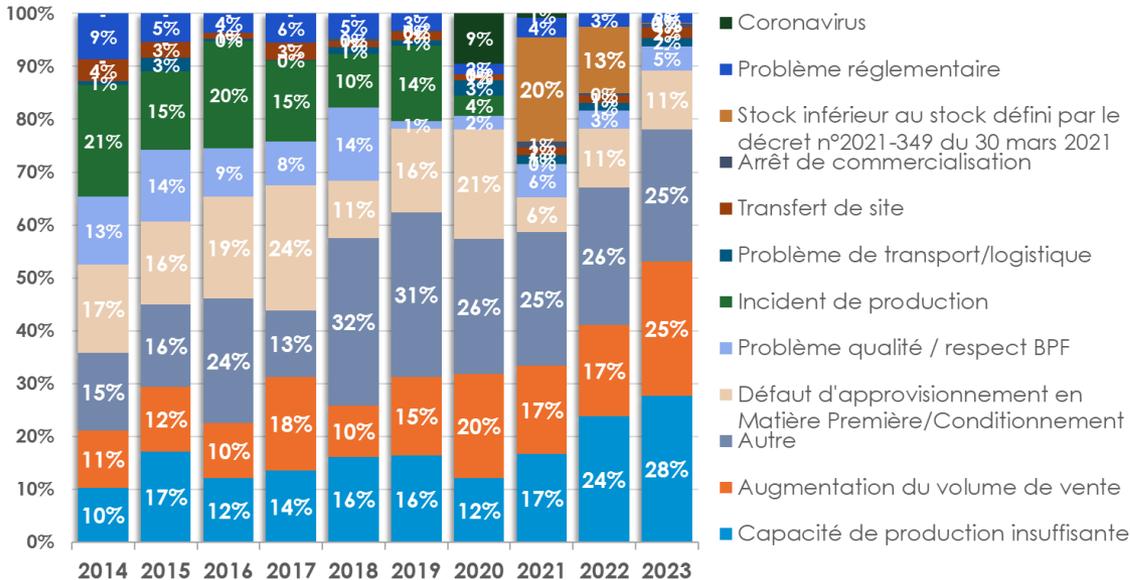
Source : EAHP



# En France, les causes de ruptures sont multiples entre désajustement offre-demande, défaut ou déficit d'API, ou encore défaillances industrielles (1/2).

Ruptures de médicaments : Origines (1/2)

## ► Distribution des causes de risques de rupture ou de ruptures



\*Ainsi le président du GEMME menaçait de production insuffisante si les prix n'étaient pas remontés en janvier 2023 : « Les ruptures d'approvisionnement ont fortement augmenté depuis juin 2022 et je pense que ça va être puissance 10 cette année » (GEMME, Stéphane Joly, janvier 2023).

« En France, on a le prix du médicament le moins cher d'Europe [...] Donc quand un industriel a des médicaments, il préfère les vendre dans ses filiales en dehors de la France parce qu'il va les vendre plus cher. Si on garde l'exemple du paracétamol, il est vendu deux fois plus cher en Suisse, trois fois plus cher en Italie et encore davantage à Monaco. » (USPO, Pierre-Olivier Variot, décembre 2022)

## Les motifs déclarés par les laboratoires sont pluriels

► Dans une perspective de souveraineté, les motifs « capacité de production insuffisante » et « augmentation de la demande » doivent être interrogés **1. dans le temps** et **2. au périmètre de la souveraineté visée** (France, UE...) :

1. Les **ruptures durables pour capacité insuffisante** traduisent possiblement un **désintérêt pour la molécule et probablement sa rentabilité** (jugée insuffisante pour investir).
2. En l'état, si l'on produit suffisamment sur le territoire pour satisfaire la demande du périmètre, le médicament peut tout de même être déclaré en rupture ou tension pour insuffisance de capacité si la production est vendue hors de France **à la suite d'un arbitrage prix.**

► L'hiver 2022/2023 aura été l'occasion de constater plusieurs éléments allant dans le sens de ces **logiques de marché** :

- Face à la résurgence des maladies hivernales en Europe, plusieurs pays ont répondu à la pénurie des médicaments requis en haussant leur prix négocié.
- Les organisations patronales du générique (MFE, GEMME) et des pharmaciens (USPO, UDGPO), ont fait le lien entre pénuries et insuffisance du prix négocié, évoquant pour certains la répartition de la production à des marchés mieux-disants – comme la Suisse ou l'Italie – et menaçant de ruptures accrues en 2023/2024 si les prix n'étaient pas relevés\*.

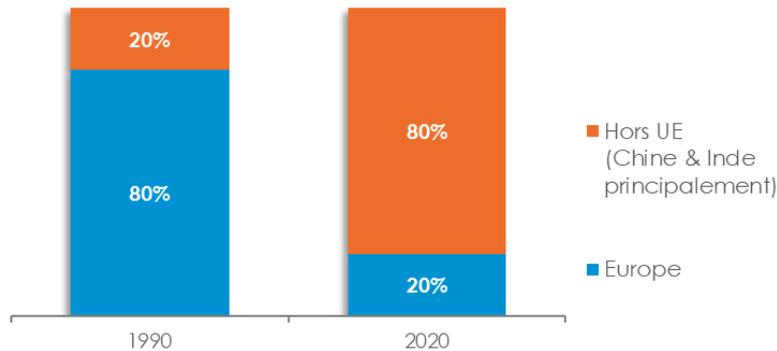


# En France, les causes de ruptures sont multiples entre désajustement offre-demande, défaut ou déficit d'API ou encore défaillances industrielles (2/2).

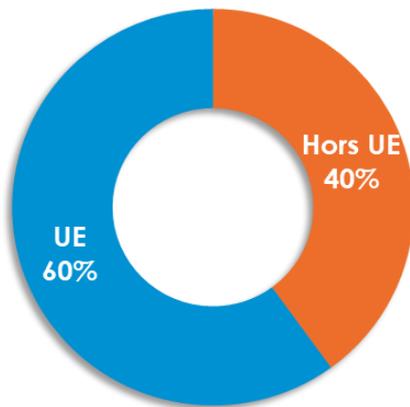
Ruptures de médicaments : Origines (2/2)

*En cause notamment : des chaînes de valeur fragmentées dont les maillons sont parfois sur-concentrés et délocalisés.*

## ► Origine des principes actifs utilisés en Europe



## ► Origine des médicaments utilisés en Europe



Source : rapport d'information au Sénat\*, d'après AEM

## Des chaînes de valeur fragilisées car fragmentées, sur-concentrées sur certains nœuds, et longues

- **Fragmentées** : les laboratoires pharmaceutiques ont fortement externalisé les étapes chimiques et même de façonnage, renforçant la dépendance vis à vis des fournisseurs et la fragilité de la chaîne qu'ils maîtrisent moins qu'auparavant. La flexibilité et l'adaptabilité de la production externalisée, qui s'organise par campagnes, s'en trouvent amoindries par rapport à une production intégrée mieux contrôlée. Cette dynamique de désintégration prévaut particulièrement pour les médicaments dont le brevet tombe et dont la rentabilité s'amoindrit.
- **Sur-concentrées** : une unique usine fournit parfois l'API pour le monde entier. Tout aléa (naturel, industriel, fermeture administrative...) paralyse la chaîne.
- **Longues** : les sites de fabrication pharmaceutiques qui alimentent les marchés européens et nord-américains y sont plutôt restés (même si l'on constate des mouvements de délocalisation de proximité) quand les fabricants d'API qui les approvisionnent sont désormais très majoritairement, notamment concernant l'Europe, en Inde et en Chine. L'externalisation d'une partie des étapes de la chaîne de valeur a visé à optimiser la rentabilité et du même coup permis aux laboratoires de se déresponsabiliser environnementalement (affranchissement de la contrainte sur les sites Seveso, déresponsabilisation de la pollution...). Au-delà des risques en temps normal (réactivité dégradée, contrôle sanitaire et environnemental complexifié...), en temps de crise la mécanique de préférence nationale est un point de fragilité qui est récemment devenu criant.



# Selon les données par laboratoire disponibles, ce sont les génériqueurs qui, de loin, signalaient le plus de ruptures en 2019-2020. Les génériques ont des chaînes de valeur particulièrement désintégrées et fragiles.

Ruptures de médicaments : Acteurs

## ► Ruptures déclarées en France à l'ANSM

#	Laboratoire	Nb de ruptures 2019-20	Part du total
1	Sandoz	737	19%
2	Teva	582	15%
3	Arrow	314	8%
4	Mylan	303	8%
5	Zentiva	179	5%
6	Sanofi	150	4%
7	Biogaran	130	3%
8	Msd	97	2%
9	Takeda	92	2%
10	Pfizer	87	2%
11	Gsk	80	2%
12	Chauvin	73	2%
13	Fresenius	65	2%
14	Astrazeneca	51	1%
Total		2940	74%

Source : Sextant sur base ANSM

## Les grands laboratoires sont aussi touchés, mais ne représentaient que 14% des ruptures sur 2019-2020.

- Leur relative absence tient à l'évolution de leur modèle, et notamment à leur désinvestissement souvent en cours ou achevé du générique, et leur désintérêt pour le médicament mature.
- Ces ruptures concernaient principalement 3 grandes pharmas très présentes en France (Sanofi, Pfizer et MSD pour 8%) qui fabriquaient des médicaments fréquemment en rupture sur la période (sartans, prednisolones, dépakine, doliprane).
- Parmi les ruptures qu'elles rapportaient, on retrouve des médicaments matures principalement. Elles ne rapportent en revanche que rarement des ruptures sur leurs médicaments innovants sous brevet.

## Les industriels du générique, l'organisation patronale du GEMME en tête, militent pour un rehaussement des prix du médicament générique/biosimilaire et leur exclusion de la clause de sauvegarde. Les arguments mobilisés sont :

- Pour l'immédiat, une diminution ou une absence de rentabilité sur ces médicaments qui menacerait la production en France, à l'opposé des objectifs de relocalisation affichés par l'état.
- Une baisse tendancielle du prix du médicament qui ne donnerait pas d'horizon industriel favorable à des relocalisations.

## Si les génériques n'ont pas été exclus de la clause, les industriels ont obtenu le plafonnement de leur contribution individuelle à une fraction du chiffre d'affaires réalisé sur le générique remboursable : 2% avec la LFSS 2024 puis 1,75% avec la LFSS 2025.

- Schématiquement, le manque à gagner issu de ce plafonnement est transféré aux laboratoires non génériqueurs, redistribuant ainsi le poids de la contribution au titre de la clause de sauvegarde entre les différents acteurs du médicament.
- Même avec ce transfert, la contribution individuelle pour les laboratoires reste, comme depuis 2023, plafonnée à 10% du CA net (= remises déduites) sur les médicaments remboursables.
- Il est extrêmement délicat de mesurer et de juger les effets de la clause de sauvegarde acteur par acteur dans la mesure où les autorités ne communiquent pas publiquement les contributions individuelles effectives.



Bien que des milliers de principes actifs soient produits en Union Européenne, certains API essentiels n'y sont produits que par une unique usine... voire sont systématiquement importés. Afin de jauger la situation usine par usine et matière par matière, nous mettons à disposition une cartographie interactive à l'échelle de l'UE.

Production de  
Principes Actifs

**SEXTANT**  
EXPERTISE

Enregistrements API dans l'UE

Filtres

Déclarant API  
Choose an option

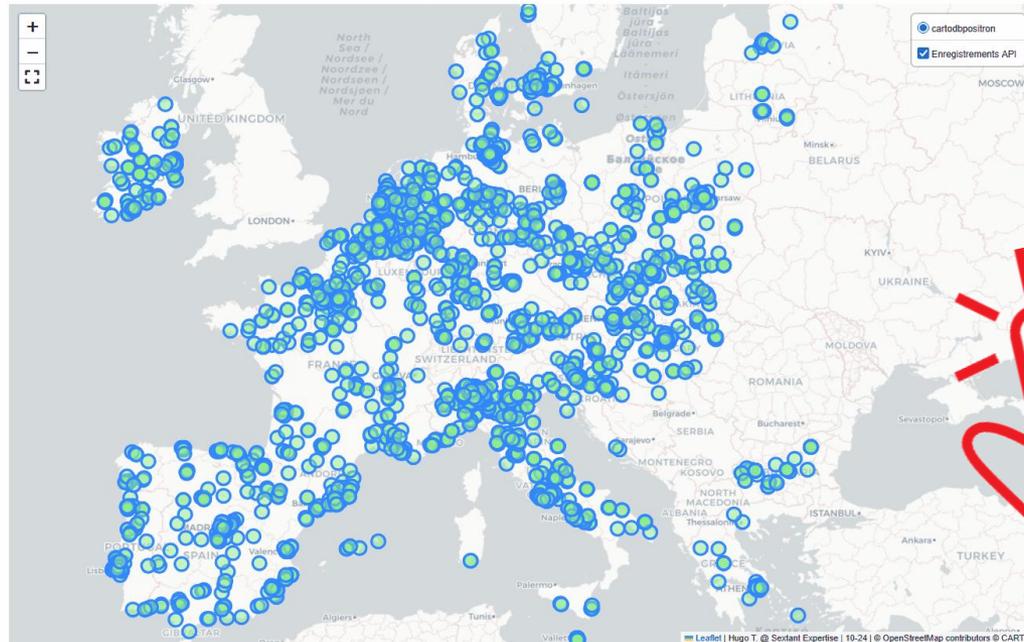
Substance active (API)  
Choose an option

Chercher un API fabriqué/conditionné/importé/distribué ou un process

Chercher un API fabriqué

Octobre 2024

Hugo T.



[www.sextant-expertise.fr/contenus-pharma](http://www.sextant-expertise.fr/contenus-pharma)



Rechercher dans le panneau de gauche :

1. Parmi les noms des sites
2. Parmi leur production/importation/distribution d'API ou leurs procédés, en recherchant par exemple :
  - o « cell culture » pour afficher les entités faisant de la culture cellulaire, « lyophilisation » ou encore « biological processes »...
  - o Des API ou des mot-clés partiels comme « sartan », « rifa », « acetylsal » ou « mabs » pour inclure les dérivés d'une famille d'API.
3. Parmi les API fabriqués uniquement (hors importation et distribution d'API)



# Côté États-Unis, une production non lucrative s'organise pour fournir localement des médicaments essentiels en rupture ou inaccessibles.

## Civica RX, coopérative d'achat...

- ▶ CIVICA est une association à but non lucratif regroupant plusieurs fondations et plus de 1550 hôpitaux américains, soit une capacité de 225 000 lits (1/3 de l'offre américaine).
- ▶ Elle agit pour l'instant comme une coopérative d'achat qui représente une part de marché non négligeable pour les laboratoires et obtient ainsi des prix plus bas et une sécurité d'approvisionnement renforcée. Elle agit aussi en donneur d'ordre de sous-traitants.
- ▶ Les membres de CIVICA bénéficient d'un tarif unique et commun, quel que soit le volume acheté et d'une transparence sur la chaîne d'approvisionnement et les stocks de médicaments. En contrepartie, ils prennent un engagement pluriannuel et ferme sur les volumes demandés.
- ▶ Les médicaments ciblés sont : les produits en risque ou en rupture fréquente, ceux dont le prix a fortement augmenté, les produits à intérêt thérapeutique majeur et ceux ayant un nombre de vendeurs limités.
- ▶ Elle fournit aujourd'hui 55 médicaments et 70 millions de doses par an à 26 millions de patients.

## Qui devient coopérative de production... et exerce une pression tarifaire sur la production privée

- ▶ L'association est en train de faire qualifier son usine d'injectable stérile en Virginie pour produire des médicaments essentiels à moindre coût... dont de l'insuline à 30\$.
- ▶ Elle pousse Eli Lilly – déjà contraint par la pression fédérale (*l'Inflation Réduction Act* plafonne les tarifs d'insuline à 35\$ pour les bénéficiaires de Medicare) et de certains Etats – à abaisser ses tarifs d'insuline de 300\$ à 35\$ la dose. Sanofi a aussi abaissé le prix de son insuline glargline à ces niveaux et annoncé un biosimilaire de l'insuline asparte de Novo, le 3<sup>ème</sup> acteur de cet oligopole de l'insuline aux US.
- ▶ Interrogé en 2018 à la fondation de l'association, son président Martin VanTrieste déclarait souhaiter que le marché fonctionne, mais constatait qu'il était défaillant et que l'expansion de Civica dépendrait de l'adaptation du marché à la pression de son arrivée.



# Acteurs économiques de la chaîne du médicament : intérêts communs et intérêts divergents.

**Un écosystème productif du générique qui cherche à défendre ses marges et, en sus d'une exclusion de la clause de sauvegarde, demande des prix rehaussés.**

**La Mission Régulation des Produits de Santé, diligentée par le Premier Ministre suite à ces débats en 2023, a rendu un rapport qui relève la fragilité d'une partie de l'écosystème générique et recommande des rééquilibrages dans la répartition de la valeur ajoutée de la chaîne du médicament générique.**

- ▶ Le rapport final a mis en avant, particulièrement dans le contexte d'inflation de fin 2023, une fragilité dans certaines parties de l'écosystème de production du médicament générique, avec des risques de voir des productions de molécules disparaître.
- ▶ Des recommandations de rééquilibrage de la répartition de valeur ajoutée dans la chaîne de valeur du médicament ont été proposées, notamment pour soutenir les marges des génériqueurs :
  - Une révision du système de distribution : *« la mission considère que des marges de manœuvre pourraient être trouvées sur une limitation des coûts de distribution qui sont aujourd'hui exceptionnellement élevés pour des raisons historiques, ce qui donnerait « de l'air » pour les coûts de production sans augmentation de prix, en cohérence avec l'ensemble de la politique de prix des médicaments ».*
  - Une flexibilisation et/ou abaissement durable du plafond légal des remises commerciales des génériqueurs aux officines de 40 à 20%.
  - Des mesures de compensation du manque à gagner pour

les officines sont formulées : libéralisation des remises sur les biosimilaires comme pour les génériques, étendue des missions de santé publique des pharmaciens (Tests rapides d'orientation diagnostiques, vaccination, extension des médicaments biologiques accessibles avec les biosimilaires...).

**Côté Assurance Maladie, une augmentation des prix ferait gonfler les dépenses de remboursement.**

**Partant de là, plutôt qu'une augmentation des prix, le gouvernement – au sein duquel des intérêts peuvent déjà être divergents entre ministères de la Santé et de l'Industrie – semble plutôt tendre vers un rééquilibrage au profit des industriels, en ligne avec les recommandations de la Mission Régulation des Produits de Santé.**

- ▶ Abaissement du plafond légal de remise des industriels du générique aux pharmaciens
- ▶ Mais compensation du manque à gagner pour ces derniers :
  - Mettant en place des remises similaires sur les biosimilaires (au détriment donc a priori des industriels du biosimilaire)
  - Des extensions de l'activité des pharmacies ont déjà été entérinées ces dernières années (au détriment a priori d'autres acteurs de la santé, infirmiers et médecins par exemple) : Tests TROD, vaccination, abaissement du délai minimal de 2 à 1 an avant autorisation des pharmaciens à substituer par des biosimilaires.



# Évolution du commerce extérieur, de la production et des effectifs de l'industrie pharmaceutique française

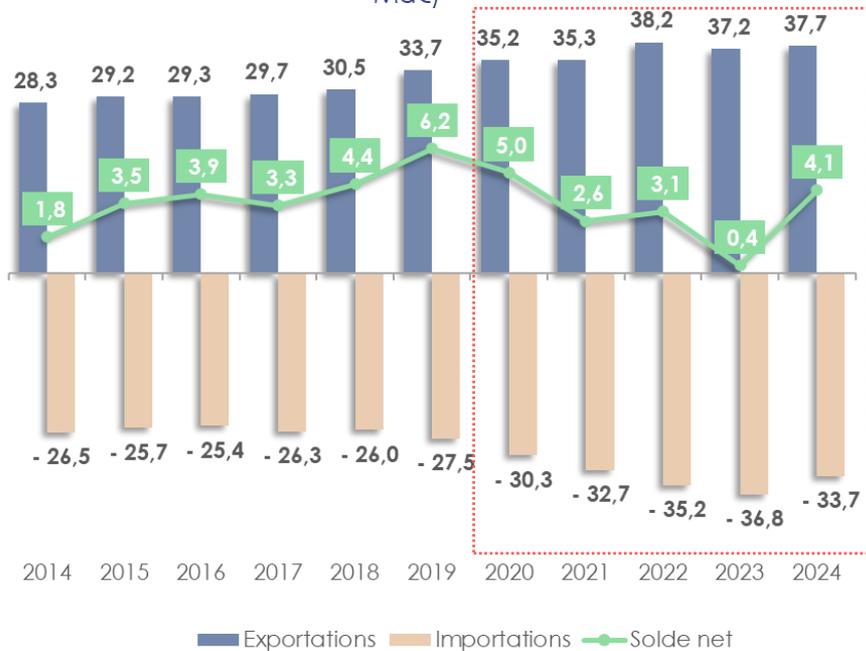
---



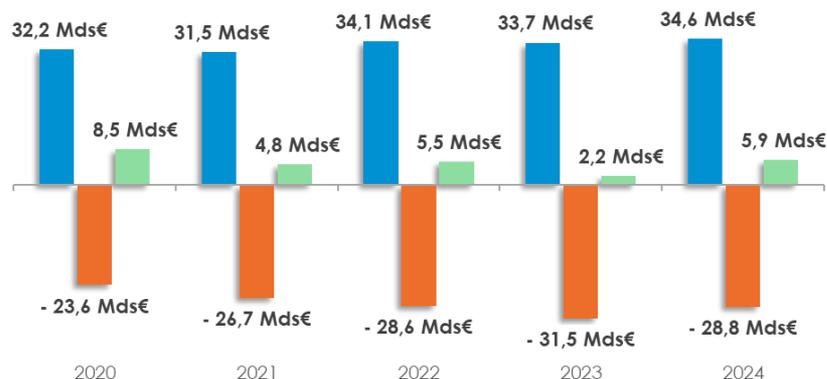
**En 2024, la balance commerciale affiche un rebond principalement grâce à la baisse des importations en valeur. Pour les préparations pharmaceutiques, cela s'ajoute à des exportations qui continuent leur hausse. En revanche sur les API les exportations baissent encore : leur solde net ne s'améliore pas.**

Secteur pharma  
en France :  
Balance comm.

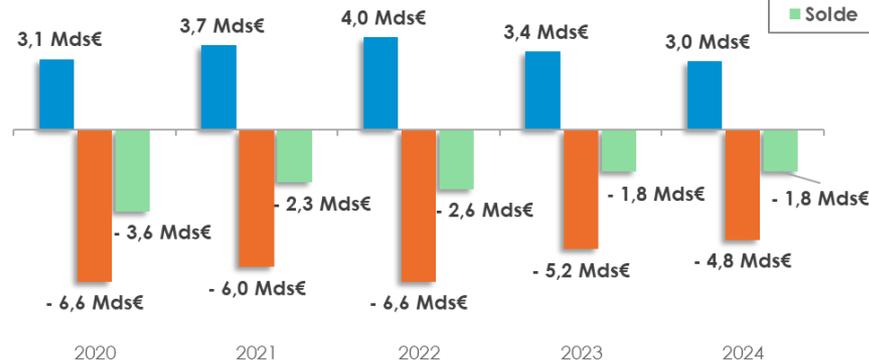
► Balance commerciale française "Produits Pharmaceutiques" (en Md€)



► Balance commerciale des préparations pharmaceutiques



► Balance commerciale des principes actifs



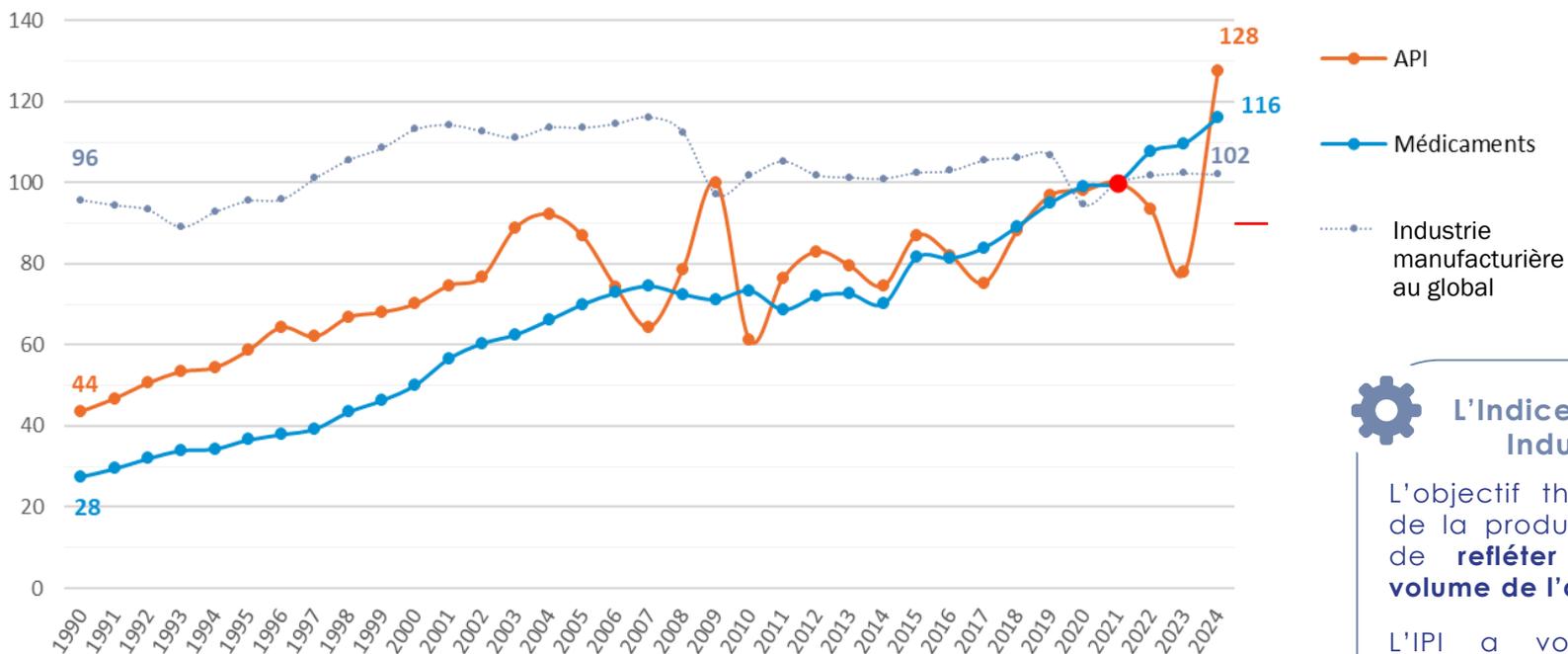
Source : Sextant d'après Douanes



Les niveaux de production industrielle pharmaceutique et de principes actifs ont connu une forte progression, surpassant largement la croissance de l'industrie manufacturière dans son ensemble sur plusieurs décennies. *Après le retrait brutal en 2022/23, vraisemblablement du fait des coûts de l'énergie et des tensions d'approvisionnement, la production semble repartir fortement à la hausse en 2024.*

Secteur pharma  
en France :  
Prod. industrielle

► Moyenne annuelle de la production industrielle  
(Indice de Production Industrielle, moyenne annuelle, base 2021)



### L'Indice de Production Industrielle (IPI)

L'objectif théorique de l'indice de la production industrielle est de **refléter les variations en volume de l'activité industrielle**.

L'IPI a vocation à mesurer l'évolution de la production industrielle et non son niveau. Il doit être interprété relativement à une référence (ici l'année de base 2015) et non en absolu.

Source : Sextant d'après INSEE



# L'année 2008 marque le début du reflux des effectifs pharmaceutiques en France.

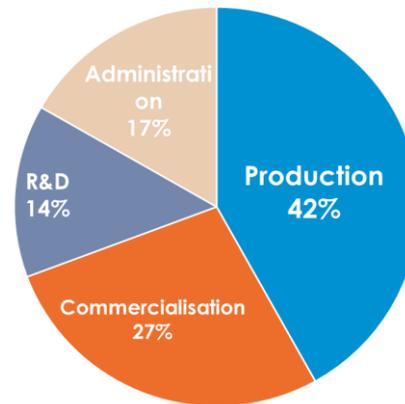
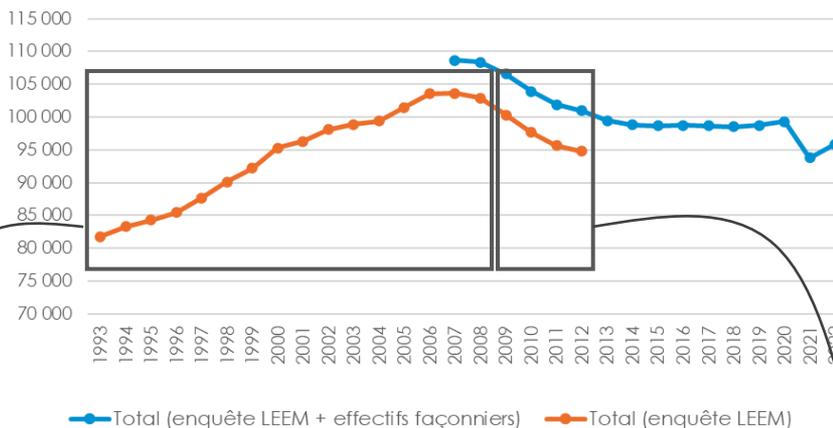
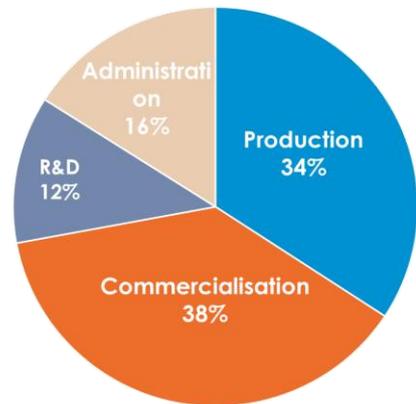
Alors que les emplois en production ont continué d'augmenter, les fonctions commerciales et administratives ont dès lors été largement comprimées.

Secteur pharma en France : Emploi (93-2012)

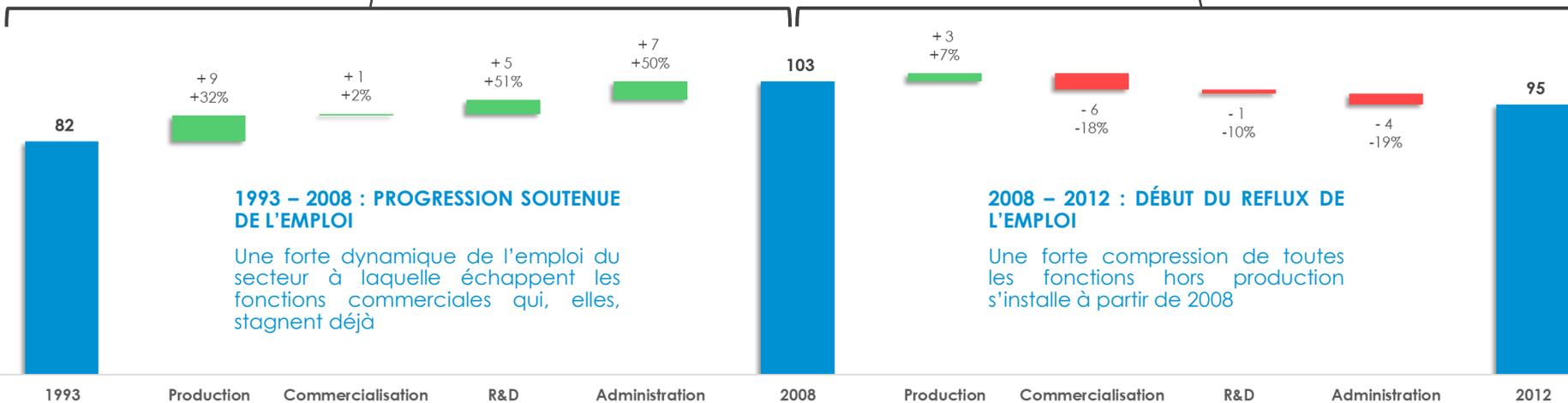
► Décomposition des effectifs par famille (1993)

► Evolution des effectifs des entreprises du médicament (Enquête LEEM)

► Décomposition des effectifs par famille (2012)



Source : Enquête LEEM

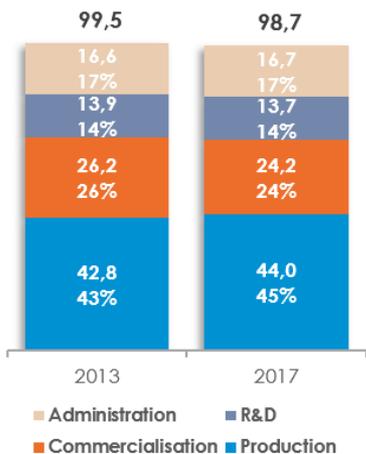




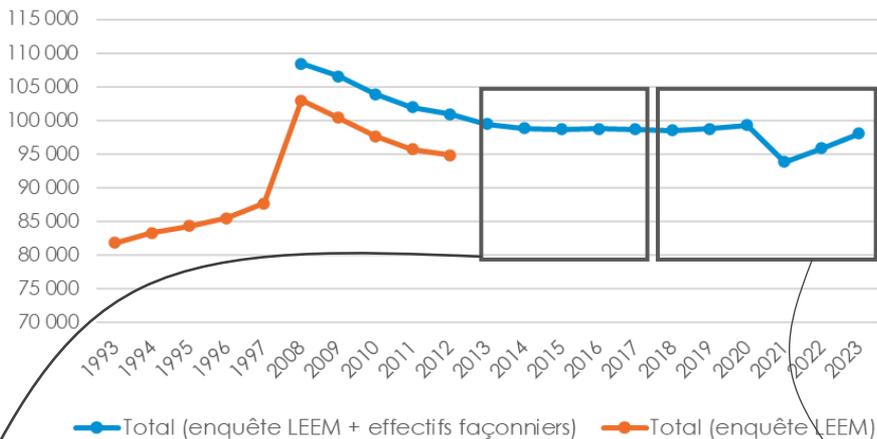
# Depuis 2013, la majorité des fonctions hors production ont continué d'être tour à tour comprimées. Les emplois en production, qui échappaient jusque-là à ce reflux, sont en léger recul depuis 2017. La QHSE et le réglementaire soutiennent l'emploi.

Secteur pharma en France : Emploi (2013-23)

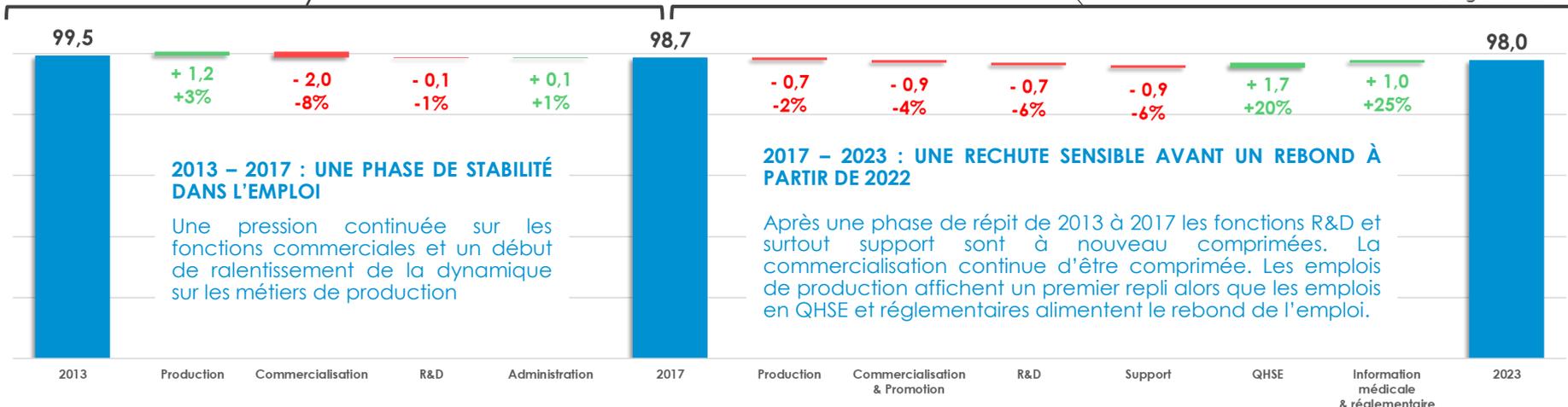
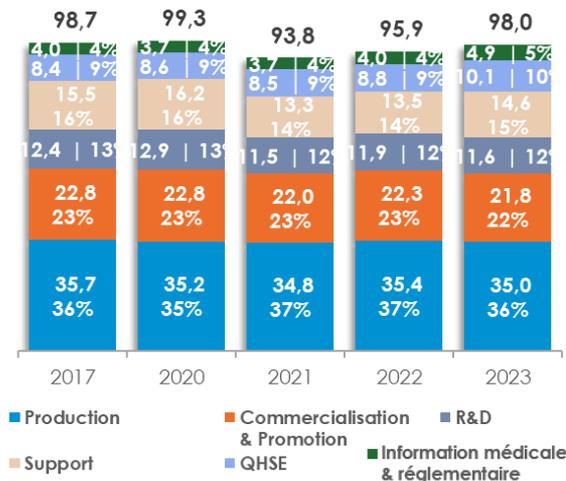
► Décomposition des effectifs par famille (2013-17)



► Evolution des effectifs des entreprises du médicament (Enquête LEEM)



► Décomposition des effectifs par famille (2017-23)



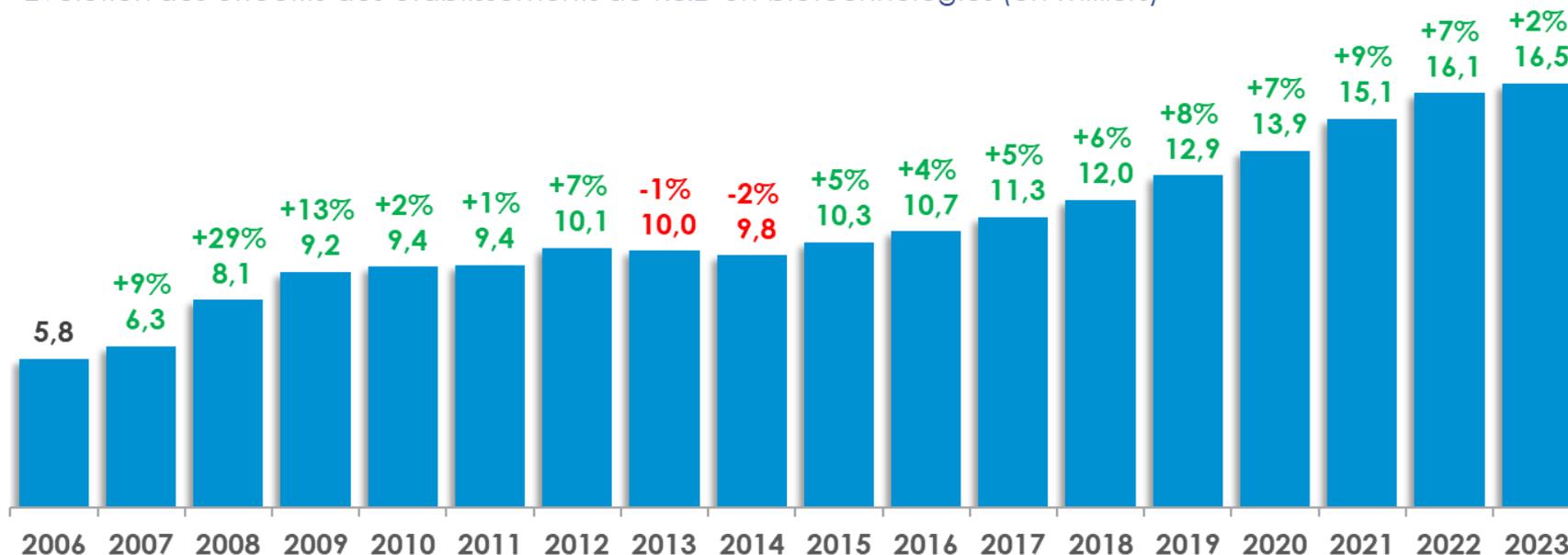
Source : Enquête LEEM



D'après les données de l'administration, les établissements de R&D en biotechnologies affichent eux une dynamique d'emploi soutenue depuis 2006.

Secteur pharma  
en France :  
Emploi (R&D Bio)

► Evolution des effectifs des établissements de R&D en biotechnologies (en milliers)



Source : Sextant d'après URSSAF



# Sextant Expertise, qui sommes-nous ?



# Sextant Expertise est un cabinet indépendant avec 100 salariés répartis en France qui travaillent exclusivement pour les institutions représentatives du personnel ou dans un cadre paritaire

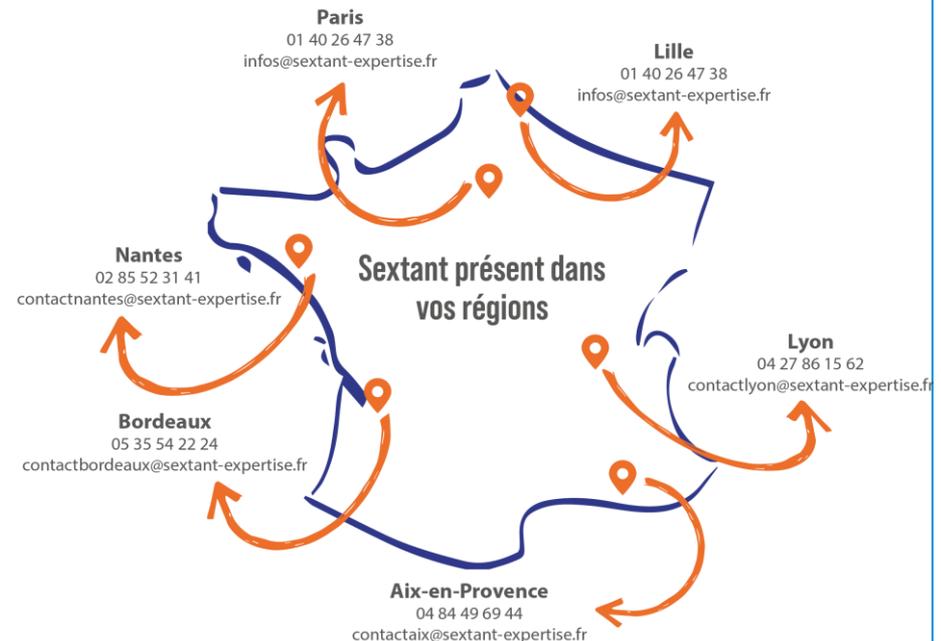
## UN CABINET INDÉPENDANT

### Nous n'appartenons à aucun groupe

- ▶ **Sextant s'est créé en 1996**, alors que le secteur de l'expertise-comptable auprès des Comités d'Entreprises était déjà très structuré, avec notamment deux acteurs présents dès les années 1970, jouissant d'une place et d'une notoriété très importante.
- ▶ **Indépendants**, nous apportons une expertise réaliste et sans compromis à l'ensemble des membres des instances qui nous mandatent (comités sociaux et économiques, groupes de négociations, instances paritaires, commissions du CSE). Nous mettons notre valeur ajoutée au service des élus, **nous ne travaillons pas pour les directions.**
- ▶ Nos consultants sont familiarisés avec nos méthodologies et bénéficient d'un important effort de formation permanente et de partage d'expérience, dans les domaines **sociaux/RH, juridiques, économiques et financiers.**

## 100 SALARIÉS PRÉSENTS DANS TOUTE LA FRANCE

- ▶ Implantée à **Paris**, à **Aix-en-Provence**, à **Nantes**, à **Lyon**, à **Bordeaux**, à **Lille** : notre équipe se déplace dans toute la France





# Nous constituons une communauté d'experts, aux profils variés et complémentaires, y compris en matière de politique sociale et de santé sécurité et conditions de travail (SSCT)

## 50 CONSULTANTS ÉCO-FI

Les **aspects financiers** de nos interventions font l'objet d'un traitement sous une forme accessible par les élus. S'ajoute une volonté de lier ces aspects financiers aux orientations stratégiques de l'entreprise.

**Pour répondre à ces objectifs les équipes éco-fi se constituent de profils comptables, financiers et aussi d'analystes sectoriels et en organisation.**

## 25 CONSULTANTS SOCIAUX

Les **aspects sociaux** de nos interventions (y c. organisation du travail) **sont traités par des spécialistes RH, non par des économistes généralistes** n'ayant pas d'expérience opérationnelle des problématiques sociales d'entreprises.

**Les profils sont volontairement diversifiés** (sociologues, anciens RH, syndicalistes, juristes, etc.) pour nous permettre de traiter spécifiquement les enjeux sociaux.



## 15 CONSULTANTS SSCT

Le **pôle SSCT** (ex-CHSCT) du cabinet Sextant est doté d'une **équipe de spécialistes** (sociologues, ergonomes, psychologues, etc.) intervenants dans les domaines de la santé et de la sécurité au travail, et plus généralement dans l'ensemble des problématiques relevant de l'organisation du travail et des conditions de travail. **Toutes nos missions d'expertise mobilisent une équipe pluridisciplinaire et peuvent ponctuellement mobiliser des techniciens externes** (ingénieurs système, architectes, acousticiens, climaticiens).



Nous y adjoignons régulièrement des **compétences complémentaires**, pour répondre à vos demandes spécifiques et renouveler les approches : nous travaillons collégalement.

**Nous contacter**

**Frédéric JEANJEAN**  
[frederic.jeanjean@sextant-expertise.fr](mailto:frederic.jeanjean@sextant-expertise.fr)  
06 31 89 08 84

**Hugo THEILLER**  
[hugo.theiller@sextant-expertise.fr](mailto:hugo.theiller@sextant-expertise.fr)  
06 89 17 86 18

**Nous contacter**

**Paris**  
01 40 26 47 38

**Lille**  
03 74 09 19 75

**Nantes**  
02 85 52 31 41

**Lyon**  
04 27 86 15 62

**Bordeaux**  
05 35 54 22 24

**Aix-en-Provence**  
04 84 49 69 44



[Infos@sextant-expertise.fr](mailto:Infos@sextant-expertise.fr)  
[www.sextant-expertise.fr](http://www.sextant-expertise.fr)

**L'EXPERT CSE**

QUI FAIT BOUGER LES LIGNES