



# REPÈRES SUR LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

janvier 2018

# LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE QU'EST-CE QUE C'EST ?

La production pharmaceutique regroupe l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis (médicaments). Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les Bonnes Pratiques de Fabrication) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé.



## LA PRODUCTION EN FORMULE

PRODUCTION



=



FABRICATION

+



CONDITIONNEMENT

+



MAINTENANCE

+



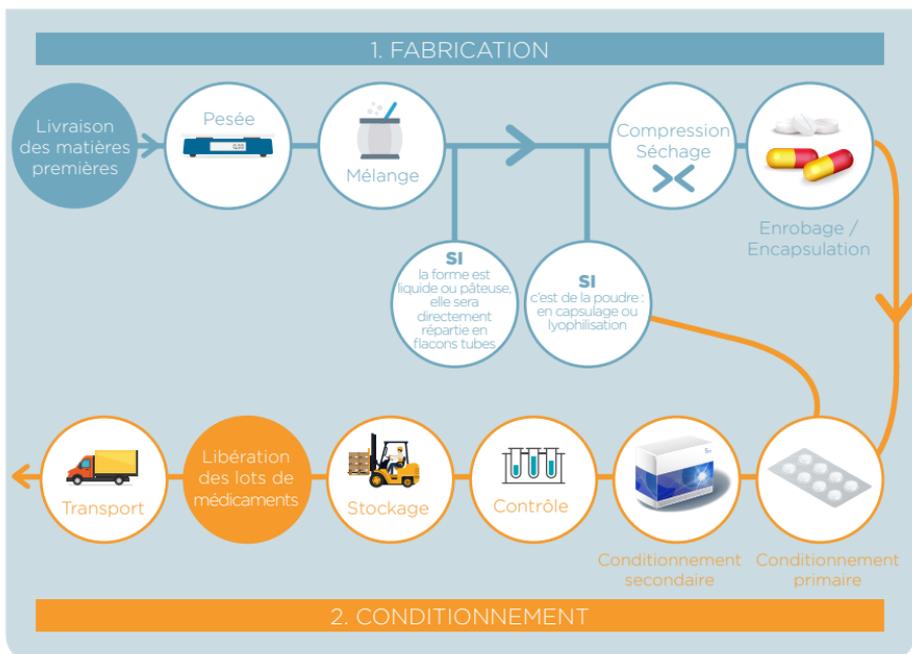
LOGISTIQUE

# LA FABRICATION D'UN MÉDICAMENT

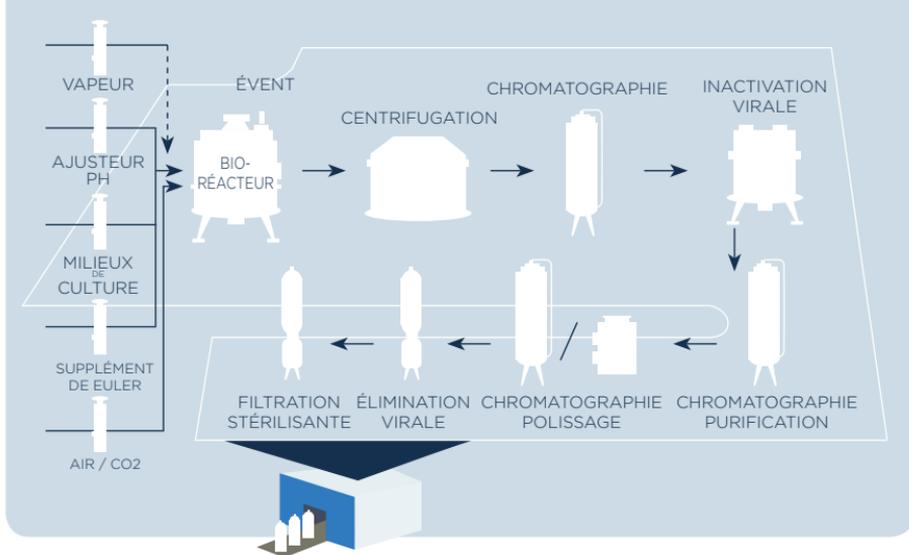
Un médicament se compose d'un ou plusieurs principes actifs (substances possédant un effet thérapeutique), associés à des excipients. Le médicament peut être chimique ou biologique.



## LES GRANDES ÉTAPES DE LA **FABRICATION D'UN MÉDICAMENT** (FORME SÈCHE) :



## LES GRANDES ÉTAPES DE LA FABRICATION D'UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE : L'EXEMPLE DE PRODUCTION DE PROTÉINES THÉRAPEUTIQUES ET D'ANTICORPS MONOCLONAUX :



### LES ÉTAPES DE LA BIOPRODUCTION<sup>1</sup> :

#### LA CULTURE

Les cellules sont d'abord multipliées dans de petits bioréacteurs contenant une solution nutritive, composée de nutriments essentiels comme, des acides aminés, des oligo-éléments des vitamines, de l'oxygène...

#### LA FERMENTATION

Les cellules sont ensuite transvasées plusieurs fois dans des fermenteurs de plus grande taille.

#### LA FILTRATION ET LA PURIFICATION

Une fois terminée la phase de production, il faut séparer la protéine souhaitée

du reste des déchets cellulaires et de la solution nutritive. Cette phase est essentiellement constituée d'étapes de chromatographie, qui permettent d'atteindre une pureté de la biomolécule évaluée à 99 %.

#### LA DERNIÈRE PURIFICATION EST APPELÉE « POLISHING » OU ÉTAPE DE POLISSAGE

Elle est destinée à éliminer des impuretés à l'état de traces. On procède enfin à une filtration virale et une filtration stérilisante pour obtenir un produit dont la pureté avoisine les 100 %.

1. Schéma adapté de « Culture cellulaire » : 3 étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques. « Industrie Pharma et Chimie Pharma Hebdo. » 1<sup>er</sup> avril 2011. [www.industrie.com/pharma](http://www.industrie.com/pharma)

## UNE INDUSTRIE STRATÉGIQUE PAR SON **EMPREINTE TERRITORIALE**



La production pharmaceutique en France possède des atouts fondés sur un tissu industriel dense de plus de **271 sites dotés d'une forte expertise technologique et logistique.**

Une empreinte territoriale particulièrement marquée dans les régions :

- Ile-de-France
- Centre-Val-de-Loire
- Auvergne-Rhône-Alpes
- Normandie



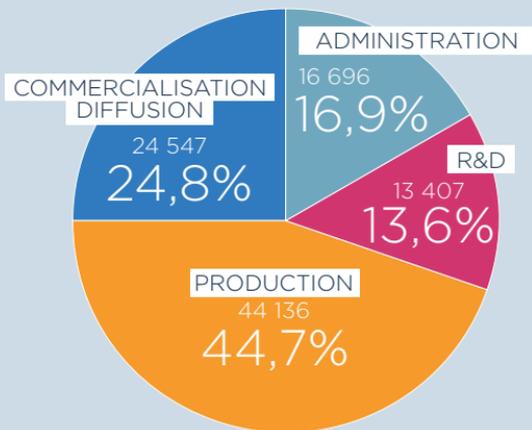
## UNE DYNAMIQUE DE CROISSANCE DES EFFECTIFS EN PRODUCTION

La famille des métiers de la production est la plus importante avec



Elle représente **45 %**  
des effectifs totaux de la branche.

## RÉPARTITION DES EFFECTIFS EN 2016 SELON LES FAMILLES DE MÉTIERS :



## RÉPARTIS EN DIFFÉRENTS DOMAINES D'ACTIVITÉS

19 059 emplois dans la fabrication - conditionnement

3 402 dans la maintenance industrielle

7 291 dans la Qualité ;

8 276 dans le Support à la production ;

6 108 dans d'autres domaines (adjoint encadrement conditionnement, automaticien, chargé de validation, etc.).

## RÉPARTITION DES EFFECTIFS EN 2016 SELON LE DOMAINE D'ACTIVITÉS :



Fabrication, conditionnement 19 059

ÉVOLUTION 2015-2016 →



Qualité 7 291

ÉVOLUTION 2015-2016 →



Maintenance industrielle 3 402

ÉVOLUTION 2015-2016 →



Autres domaines de la production 6108

ÉVOLUTION 2015-2016 →



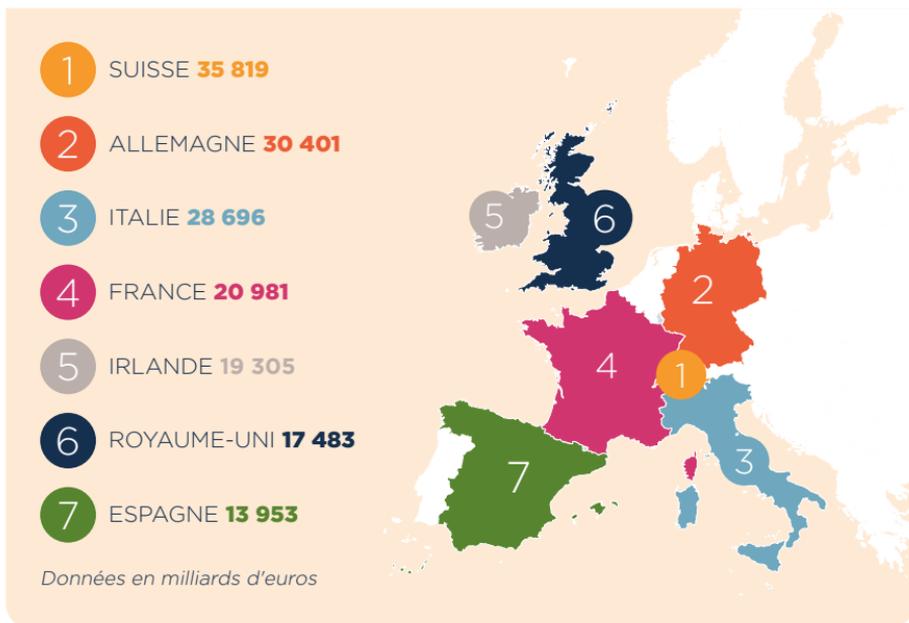
Support à la production (logistique, organisation, méthodes...) 8 276

ÉVOLUTION 2015-2016 →

# UNE INDUSTRIE PERFORMANTE QUI FAIT **DE LA FRANCE** **UN GRAND PAYS DE PRODUCTION**

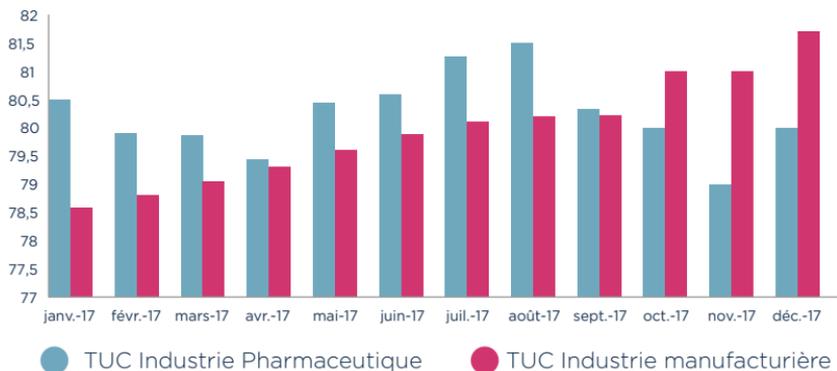
L'industrie du médicament est un acteur économique et social stratégique pour la France avec un chiffre d'affaires (en prix fabricant hors taxes) de 54,5 milliards d'euros en 2016 (dont 25,7 Mds d'exportations) et une contribution à hauteur de 7,6 milliards d'euros à l'excédent commercial français.

**La France figure au 4<sup>ème</sup> rang des pays producteurs de médicaments** (en valeur) en Europe derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie **après avoir été leader de 1995 à 2008** :

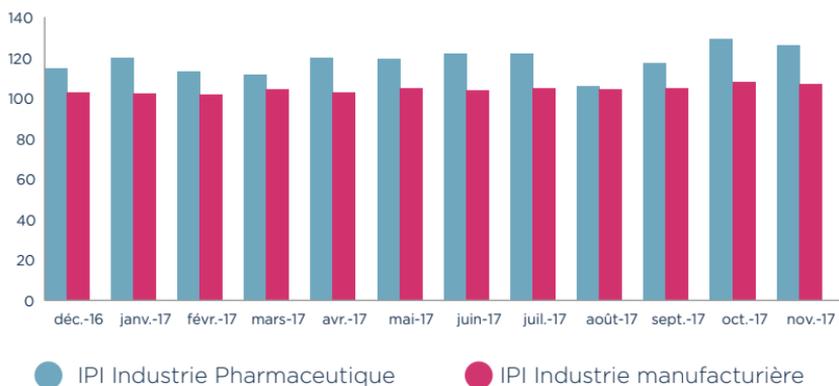


L'industrie pharmaceutique représente **5 % de la valeur ajoutée du secteur de l'industrie manufacturière**<sup>2</sup>.

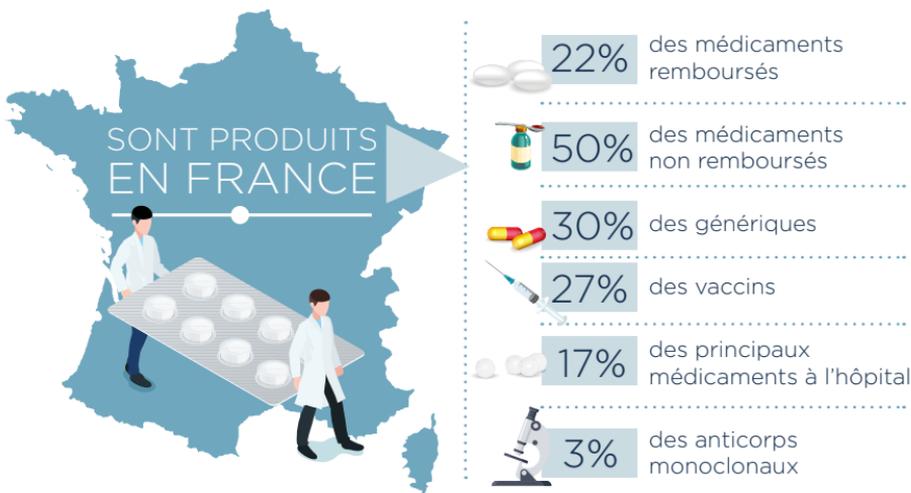
Les taux d'utilisation des capacités de production (TUC) qui est égal au ratio entre les capacités de production effectivement mobilisées et l'ensemble des capacités de production potentiellement disponibles, **s'élève en moyenne à 80.2% sur l'année 2017 contre 79.9% pour l'ensemble de l'industrie manufacturière<sup>3</sup>** :



L'indice de production industrielle (IPI) qui permet de suivre l'évolution mensuelle de l'activité industrielle de la France est de 118.4 (sur une base 100 en 2010) pour l'industrie pharmaceutique, là aussi supérieur à l'IPI de l'industrie manufacturière qui s'élève à 104.2 pour l'année 2017<sup>4</sup> :



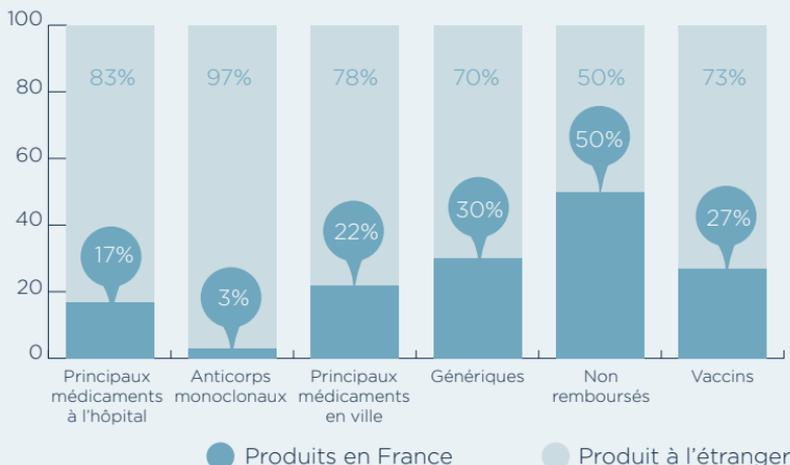
L'ancrage territorial de nos entreprises fait de la France un grand pays de production de médicaments<sup>5</sup> :



5 : Roland Berger 2014, "Comment relancer la production pharmaceutique".

## COMMENT RELANCER LA PRODUCTION PHARMACEUTIQUE EN FRANCE

LEEM ET ROLAND BERGER - 2014



# LA BIOPRODUCTION EN FRANCE

32 sites produisant des substances biologiques à visée de santé humaine ou animale en lot clinique ou commercial, pour compte propre ou pour tiers<sup>6</sup> ont été recensés et qualifiés.

Ces 32 sites génèrent :  
8 500 emplois





Les vaccins et les protéines recombinantes représentent la plus grande activité de bioproduction en France. Cependant **la France manque de structure de bioproduction capable d'accompagner la production de certains segments depuis les phases de développement jusqu'à la commercialisation.**

	POUR LES TIERS	MIXTE	EN PROPRE
Protéines recombinantes (y compris anticorps)	Firalis Bio Elpida Accinov	Novasep PX Therapeutics Genbiotech	Novasep Sanofi Aramon LFB Aies Merck Sanofi Vitry Virbac Pierre Fabre Novartis
Vaccins	Bio Elpida Accinov	PX Therapeutics Novasep	BE Vaccines Virbac Merial Sanofi Pasteur Neuville Sanofi Pasteur Marcy Sanofi Pasteur Val de Reuil
Extraction protéique	Accinov Novasep Sanofi Aramon	PX Therapeutics LFB les Ulis LFB Aies LFB Lille	Octapharma Sanofi Genzyme
Thérapies cellulaires	Bio Elpida CELLforCURE Clean Cells	Genbiotech EFS st Herblain EFS st Ismier	EFS Toulouse EFS Besaçon
Vecteurs viraux	ABL Europe Accinov Clean Cells	EFS st Herblain Sanofi Genzyme	BE vaccines
Thérapies géniques	Yposkesi CELLforCURE	Genbiotech EFS st Herblain	EFS Besaçon
Microbiote / Extraits bactériens	Bio Elpida Accinov	PX Therapeutics	Pierre Fabre Bicodex
ARN	Accinov Genbiotech		
Tissus biologiques	Genbiotech		

Plus de 500 emplois	100 à 500 emplois	50 à 99 emplois	Moins de 50 emplois	Downstream exclusivement	Texte en bleu : Production de lots commerciaux
---------------------	-------------------	-----------------	---------------------	--------------------------	--

# LA PRODUCTION POUR TIERS : UNE ACTIVITÉ EN DÉVELOPPEMENT

En raison du repositionnement des leaders de l'industrie pharmaceutique au cours des dernières années, de nouveaux modèles d'activités et d'emplois se sont développés dans la production pharmaceutique : **les activités de sous-traitance et de production pour tiers.**

Les activités de pure production pour tiers génèrent<sup>7</sup> :

2Mds € de chiffre  
d'affaires

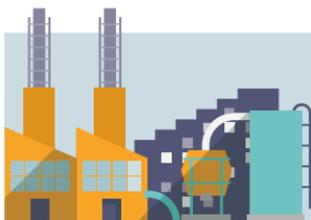


12 000  
emplois

Répartis sur<sup>8</sup> : 74 sites industriels - Appartenant à : 36 entreprises  
50% des sites réalisent plus 40% de leur chiffre d'affaires à l'export

## Les activités mixtes : production pour tiers et production en propre

Certains laboratoires qui historiquement produisaient uniquement pour leur propre compte ouvrent leurs capacités de production aux tiers. Ainsi, nous comptons en plus des sites de pure production pour tiers de médicaments :



**55 sites industriels<sup>8</sup>**

Appartenant à : **38 entreprises**

Dont les capacités de production sont  
ouvertes aux tiers.

7. « Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments », Alcimed, mars 2017

8. Étude Alcimed de mars 2017 actualisée par le LEEM

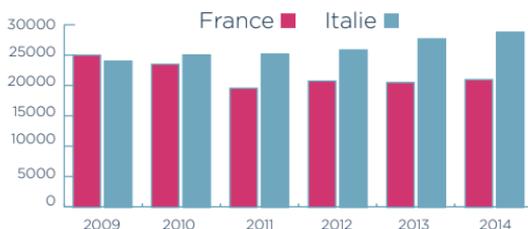
## MAIS LA FRANCE PERD EN ATTRACTIVITÉ

La production industrielle française est essentiellement consacrée à la fabrication de produits chimiques matures. Elle est aujourd'hui fragilisée par le manque d'attractivité de la France pour la production de nouveaux médicaments.

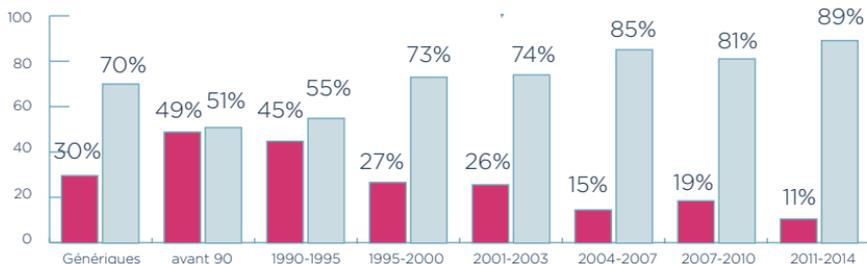
En 2017 l'agence européenne du médicament a autorisé 91 nouveaux médicaments, seuls 6 sont ou seront produits en France.



Le déclin de l'attractivité de la France peut s'illustrer en comparant la production française à la production italienne (Valeur en milliards d'euros) entre 2009 et 2014 :



Cette tendance s'observe aussi sur les 5470 principales références de codes CIP de médicaments en ville qui représentent une dépense de 18,4 Mds€ en 2013 (source Gers, valorisation au PFHT7), les médicaments produits en France sont estimés à 22% de la dépense : France ■ Hors France ■



La performance industrielle de la France est l'illustration **de la maturité du portefeuille des produits et des compétences galéniques majoritairement non stériles et formes sèches**<sup>9</sup> :



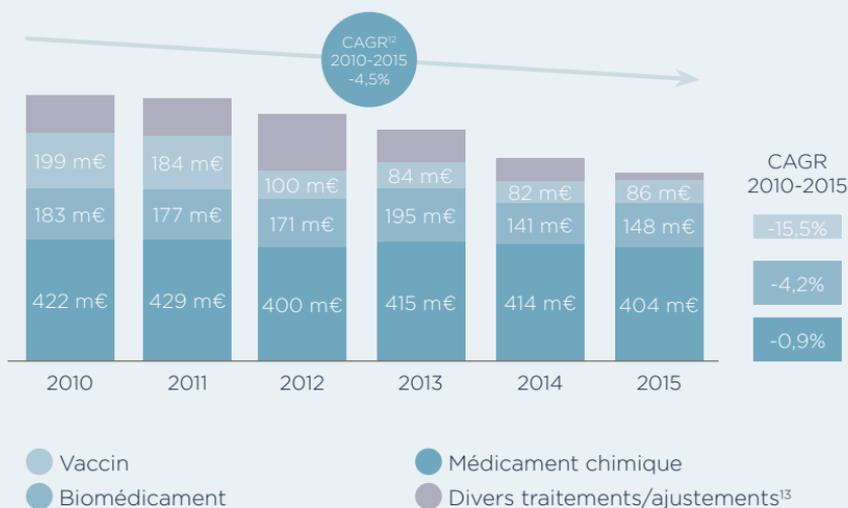
9. « La production pharmaceutique en France », Roland Berger 2012  
10. Unidoses / Technologie « Blow-Fill-Seal »

## DES INVESTISSEMENTS PRODUCTIFS EN BAISSÉ

Les investissements sont essentiels pour adapter l'outil productif aux évolutions réglementaires, renforcer la compétitivité de nos sites de production, en étendre les capacités mais aussi pour développer et produire de nouvelles technologies.

Si nous constatons une certaine **stabilité** des investissements **sur les sites de production chimiques entre 2010 et 2015 (-0.9 %) autour de 410 millions d'euros par an**, les sites de vaccins et de médicaments biologiques enregistrent une **baisse** importante de leurs investissements sur la même période<sup>11</sup> :

## ÉVOLUTION DES INVESTISSEMENTS DES SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE, TOUS TYPES DE SITES 2010-2015, EN M€



Les sites de **production de médicaments chimiques** sont pour la plupart **matures** et parviennent avec un niveau d'investissement de 3 m€ par an à **maintenir leur outil de production**, et ce malgré la pression sur les prix.

Ils conservent leur **savoir-faire** historique et se mettent en **conformité avec les normes de qualité** toujours plus exigeantes.

L'investissement moyen par site de production de médicaments biologiques a baissé de 20 % sur la période, passant de 6 m€ par an entre 2010 et 2013 à 4.8 m€ par an entre 2014 et 2015.<sup>14</sup>

Ce **faible niveau d'investissement** des sites biologiques peut s'expliquer par le **nombre peu élevé de nouveaux médicaments biologiques** produits en France.

11. « Observatoire 2016 des Investissements Productifs Leem, Polepharma », KPMG, 06/2017

12. Extrapolation au total Franc à partir du panel de 4 répondants

13. Sur l'Iso-périmètre France

14. Ajustement du périmètre, suppression d'une valeur extrême, et modification d'une réponse d'un déclarant sur la période 2012-2013 vs sa déclaration pour l'OIP 2014



**Leem - Les Entreprises du Médicament**

58 bd Gouvion-Saint-Cyr  
75017 Paris  
Tél. : 01 45 03 88 88

[www.leem.org](http://www.leem.org)