

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Vendredi 2 Décembre 2022
Par Mme TARDITI Blanche**

**Optimisation des coûts des médicaments dans l'Industrie
Pharmaceutique : enjeux, contraintes et limites**

Membres du jury :

Président : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

Assesseur(s) : Dr. Frank PIVA, Maître de Conférences, Pharmacien, Biochimie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

Membre extérieur : Monsieur Roman ORAL, Docteur en Pharmacie, Assurance Qualité Opérationnelle, Merck Group.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87

Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85

Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon Jury,

A mon président de jury et Directeur de Thèse, Monsieur Youness Karrout qui me suit depuis toutes ces années. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans cette étape si importante de ma vie. Merci pour votre patience.

A Monsieur Frank Piva et Monsieur Roman Oral qui ont accepté de m'honorer de leur présence.

A ma Famille,

Maman,

Merci de m'avoir portée où je suis aujourd'hui.

Merci de n'avoir jamais douté de moi, même après une longue attente de ma thèse.

Merci d'être toujours là pour moi et de toujours m'écouter, même quand tu pourrais avoir mieux à faire, mais je connais ta façon de me dire je t'aime.

Ma façon de te dire que je t'aime aujourd'hui est en te dédiant ma thèse qui ne serait pas la même sans toi.

Papy,

Cette thèse est également pour toi. Je sais que maman acceptera de la partager avec toi.

Merci d'avoir été mon plus grand guide toutes ces précieuses années.

Je suis la plus chanceuse de t'avoir eu auprès de moi si longtemps.

Je sais que tu es là et que tu es fier de moi.

Je t'aime encore plus fort que le chocolat aux noisettes.

Mes sœurs,

Chloé, ma grande petite sœur.

Déborah, mon double et mon pilier.

Je suis fière de vous et surtout fière d'être votre petite sœur. Je vous aime tant.

Merci pour votre soutien permanent et pour tous ces moments. Merci d'avoir enrichi ma vie avec Maxence et Raphaëlle qui me comblent de bonheur.

Papa,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de toujours être là pour moi.

Lukas,
Merci d'être un petit frère aussi extraordinaire.
Merci d'être les hommes aussi formidables que vous êtes.

A Adrien,

Merci d'être là depuis bientôt 10 ans. Merci d'avoir autant confiance en moi et me rendre si fière de moi, de toi, de nous.
Ces années n'auraient pas été les mêmes sans être à tes côtés. Je ne pourrai pas être plus heureuse. Je t'aime

Merci également à Brigitte et François qui font partie intégrante de ma vie que j'aime.

A mes amis,

La Team Pharma,
Mes plus belles rencontres Lilloises, amis de fac mais surtout amis pour la vie.

La Team LBB
Mes plus belles rencontres de vacances devenues une vraie famille.
Mon G7 merci d'être les meilleures amies dont on puisse rêver.

Merci à Selma, ma sœur, tu me comprends mieux que personne.
Et Merci à tous mes autres copains.

Table des matières

Remerciements	12
Liste des abréviations	15
Liste des figures	17
Introduction.....	18
I) L'Industrie Pharmaceutique : son fonctionnement et ses besoins d'optimisation.....	19
1) <i>Petite histoire de l'industrie pharmaceutique</i>	19
2) <i>Le marché pharmaceutique actuel</i>	22
3) <i>Le prix du médicament</i>	25
4) <i>Le besoin d'optimiser</i>	34
II) Les différents coûts d'un médicament	40
1) <i>La Recherche et Développement : étape indispensable à l'Industriel</i>	41
2) <i>Les fonctions « support »</i>	44
III) L'optimisation de la production	50
1) <i>L'amélioration continue</i>	51
2) <i>Le stockage et la distribution</i>	60
3) <i>La qualité</i>	61
4) <i>Cas de la sous-traitance de la production</i>	63
IV) Cas des génériques	65
V) Les contraintes et limites de ces optimisations	68
1) <i>Exemple des négociations de prix du Zolgensma® ou du Kaftrio®</i>	68
2) <i>L'impact écologique des délocalisations</i>	70
3) <i>Les pénuries</i>	70
Conclusion	72
Bibliographie.....	73
Annexes	77

Liste des abréviations

AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CA	Chiffre d'Affaires
CDD	Contrat à Durée Déterminée
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CICE	Crédit d'Impôt pour la Compétitivité et l'Emploi
CIR	Crédit Impôt Recherche
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CRO	Contract Research Organization
CT	Commission de Transparence
EBE	Excédent Brut D'exploitation
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	Conseil International d'Harmonisation
JO	Journal Officiel
KPI	Key Performance Indicator (Indicateur de Performance)
LOM	Lettre d'Orientation Ministérielle
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
P&L	Profit and Loss
RH	Ressources Humaines
SMR	Service Médical Rendu

Liste des figures

Figure 1 : Les déterminants de la fixation du prix des médicaments régulés - Source interne MSD France

Figure 2 : Accès au remboursement et fixation du prix – Source HAS

Figure 3 : Evolution des prix des médicaments remboursables et non remboursables - Source INSEE

Figure 4 : Répartition des dépenses – Source : Usine Nouvelle

Figure 5 : Prélèvements spécifiques sur le médicament – Source : bilan économique du LEEM 2020

Figure 6 : Coûts du parcours R&D – Source : bilan économique du LEEM 2020

Figure 7 : Coûts du marketing – Source : cours de marketing pharmaceutique

Figure 8 : Courbe de vie du médicament – Source : cours de marketing pharmaceutique

Figure 9 : Réduction des effectifs des BigPharmas – Source : PwC

Figure 10 : Roue de Deming – Source : Certification QSE

Figure 11 : 5S – Source : 5Stoday

Figure 12 : Méthode Kanban – Source : Organisoologie

Figure 13 : Prix générique vs prix princeps – Source : accord cadre LEEM-CEPS

Introduction

Bien souvent au cœur de l'actualité, les entreprises de l'Industrie Pharmaceutique font face à de nombreux enjeux.

Un laboratoire pharmaceutique, qu'il produise lui-même ou non son médicament sera toujours régi à différents coûts impactant évidemment ses bénéfices. Or, comme toute entreprise à but lucratif, son objectif est en partie de générer des bénéfices afin, notamment de pouvoir les injecter dans ses coûts de Recherche et Développement (R&D).

Dans un contexte de mondialisation et aujourd'hui de relocalisation des sociétés, avec de plus en plus de contrôles et de compétitivité, les entreprises doivent alors s'améliorer et innover toujours plus pour optimiser leurs coûts et donc leurs revenus.

L'industrie pharmaceutique subit de nombreux changements depuis quelques années tels qu'un ralentissement de la productivité, la fin des brevets pour un grand nombre de molécules ou encore la pression concernant la négociation des prix des médicaments. Cela résulte en grande partie de l'augmentation de certains coûts en R&D, production ou qualité et à cette concurrence toujours plus forte avec le développement des génériques notamment.¹

Afin de rester compétitifs, les industries sont donc forcées de réfléchir à des pistes d'optimisation de leurs coûts de manière continue et pérenne qui peuvent évidemment connaître des contraintes et des limites.

I) L'Industrie Pharmaceutique : son fonctionnement et ses besoins d'optimisation

1) Petite histoire de l'industrie pharmaceutique

Jusqu'à la renaissance, la pharmacie se résumait globalement à la botanique. C'est au XVIIe siècle que la notion de chimie a été apportée dans les traitements. Une première forme de fabrication industrielle naît au XVIIIe siècle avec par exemple la codéine et la quinine produites à plus large échelle.

Au XIXe siècle se crée une coopérative de pharmacies dont le but était de réguler et de mutualiser les préparations pharmaceutiques.

Pendant très longtemps les pharmaciens d'officine détenaient le monopole de la préparation et de la vente des médicaments.

Ce n'est qu'à partir de la deuxième moitié du XXe siècle que les industriels ont commencé à se faire une place dans le secteur du médicament en développant peu à peu des modes de productions basés sur le machinisme afin d'augmenter les volumes de production. Dans un contexte très peu réglementé à cette période, les industriels vont œuvrer pour faire reconnaître ce qu'ils fabriquent auprès des autorités, alors appelées « spécialités ».

On peut apercevoir là déjà les débuts de l'optimisation des coûts de fabrication des médicaments par rapport aux coûts officinaux par un effet volume. En effet, les procédés industriels ont dès lors apportés une automatisation des fabrications menant à une production à plus grande échelle que celle des préparations faites individuellement par les pharmaciens d'officine.

Il en découle alors une notion indispensable de contrôle qualité qui se renforce avec ces nouveaux procédés que les industriels mettent en place pour mener à des protocoles de fabrication qui deviendront déjà une base essentielle à respecter.

C'est alors que dans les années 1960 la notion de brevet des molécules thérapeutiques est définie sur le modèle de propriété industrielle afin de pouvoir protéger les spécialités. Ces brevets permettront de protéger les auteurs de leurs découvertes.

Les conditions d'obtention d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) seront, de fait, adaptées à cette nouveauté afin de détailler les procédés et installations industriels qui feront désormais part entière du dossier de demande. Cela change immédiatement les conditions des essais cliniques qui étaient faits de manière plus libre auparavant avec alors des délais d'obtention d'AMM plus longs. De ce fait, le délai avant la commercialisation devra être allongé afin d'étudier ces dossiers plus denses et riches en informations médicales et pharmaceutiques. Cela impacte inévitablement les retours sur investissements des laboratoires qui sont également plus longs puisqu'il leur faudra attendre des ventes non immédiates pour balancer avec leurs coûts de R&D et de fabrication. Néanmoins, cela assure une plus grande sécurité d'emploi pour les futurs patients qui bénéficieront de ces traitements.

En moyenne en 1970 il fallait compter 6 à 7 ans pour commercialiser un nouveau médicament, contre 12 ans aujourd'hui. Cela s'explique notamment par le développement des conditions d'obtention d'AMM et des essais cliniques mais aussi par les phases de Recherche et Développement en elles-mêmes qui sont aujourd'hui plus longues tant pour des raisons de protocoles et contrôles qualité que pour l'amélioration des techniques plus poussées. Les industriels doivent évidemment tenir compte de ce délai dans leurs plans financiers pour connaître les niveaux de rentabilité de leurs produits. Il s'agit d'informations que les actionnaires demandent à voir, à comprendre et à challenger avant de contribuer financièrement au lancement d'un nouveau projet.

Cela met fin au monopole officinal où initialement seuls les pharmaciens diplômés pouvaient fabriquer, ce qui ouvre une grande source de développement du secteur pharmaceutique avec bien-sûr une forte ambition financière pour les industriels.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) verront le jour en 1978 pour assurer l'encadrement de ce mode de production en pleine croissance. Ces BPF permettent de

garantir la production des médicaments dans le respect des méthodes adaptées à leur fabrication. Certains pourront y voir une contrainte pour les industriels mais il s'agit en réalité exclusivement d'un énorme gage de sécurité pour les patients.

A partir des années 1990, une harmonisation se met en place entre les différents pays (EMA ICH, etc..) afin de coordonner les demandes de lancements. Ces normes permettent aux industriels de s'ouvrir encore plus aux marchés pharmaceutiques et c'est alors qu'émergent les BigPharma. Malgré cette coordination, le lancement d'un même nouveau médicament ne se fera pas toujours au même moment entre les différents pays. Cela s'explique notamment par les délais de négociation des prix et remboursement qui sont plus ou moins longs en fonction des pays et des politiques de sécurité sociale. En effet, un Etat prenant en charge l'intégralité d'un traitement essaiera, pour optimiser ses propres dépenses, de limiter le coût du médicament définit avec le laboratoire.

Cette ère postmoderne demande aux BigPharma patience face aux enjeux de la R&D et ses taux de rentabilité futurs incertains. L'ambition d'optimiser la production pour améliorer leur P&L commence alors déjà à devenir un enjeu pour tous. Ils vont rapidement se tourner vers des plus petites structures telles que les Biotechs pour répartir les efforts et optimiser les temps (et dépenses) liés à la R&D en choisissant directement des molécules à des stades plus avancés. Cela évite des investissements lourds pour certaines technologies et des années de R&D avec des équipes devant être de plus en plus spécialisées.

Ces réglementations sont déjà gages de qualité et de sécurité des médicaments puisque les différentes autorités ont la main mise sur les autorisations ou sur les refus d'accès d'un médicament et ainsi sur la régulation du marché dans sa globalité.

Cela reflète également les limites que peuvent connaître encore aujourd'hui les industriels mais surtout la sécurité garantie par l'Etat par le biais de ces réglementations.

Dans les années 2000, comme dans de nombreux autres secteurs, l'industrie pharmaceutique connaît une forte externalisation de sa production.¹³ Cette sous-traitance

permet d'accentuer les objectifs d'amélioration de la productivité et de la baisse des coûts de fabrication. Cela se fera également sur les phases de R&D avec les Contract Research Organization (CRO) notamment qui vont vendre leurs services pour traiter des phases précises des travaux du laboratoire ou encore sur les fonctions ventes qui sont une grande part de dépenses des industriels mais qui représentent aussi l'image du laboratoire et le lien avec les médecins et patients.

L'encadrement par l'état de la production pharmaceutique est historique puisqu'il est lié à la fonction régalienne de la préservation des populations. Ce lien entre l'état et les laboratoires est en réalité une garantie de la qualité et de la sécurité concernant la fabrication et la commercialisation des médicaments pour les Français, en dépit des scandales sanitaires que le pays a pu connaître ces dernières années.

Ce secteur si particulier fait donc face à des enjeux sociaux, politiques et économiques.³

2) Le marché pharmaceutique actuel

L'industrie pharmaceutique est un secteur regroupant différents services, publics ou privés, qui découvrent, fabriquent et commercialisent des médicaments, princeps ou génériques à destination de l'Homme ou de l'animal.

Il existe les laboratoires Princeps qui possèdent le brevet du médicament, les laboratoires génériques qui vont produire un médicament après la perte de son brevet et les façonniers qui sont les sous-traitants des détenteurs du médicament.

Il s'agit d'une industrie essentielle au système de soins et de santé en France et dans le Monde.

En 2018, l'industrie pharmaceutiques emploie plus de 100.000 personnes juste en France.

Plus de 8000 médicaments sont commercialisés en France, avec parfois plusieurs présentations.

En 2020, l'industrie pharmaceutique a réalisé un Chiffre d'affaires (CA) de 60 Milliards d'euros, dont 50% à l'exportation.⁹ Et 1200 milliards d'euros dans le monde, la France étant à la 5ème position. 25,5 Milliards d'€ ont été pris en charge par la Sécurité Sociale ce qui représente un coût extrêmement conséquent pour l'Etat, justifiant son rôle indispensable dans la régulation du prix des médicaments.¹⁰

Il s'agit de la 4^{ème} activité la plus importante économiquement en France en 2019, derrière l'agroalimentaire, l'aéronautique/aérospatiale et l'automobile.

Aujourd'hui, ce secteur regroupe environ 300 entreprises dont des leaders mondiaux. Mais ce secteur fait face à de nombreux défis.

L'industrie pharmaceutique est un acteur économique majeur néanmoins elle doit faire face à de forts enjeux pour maintenir sa performance⁴ :

- Toujours innover.

L'innovation représente moins de 10% du marché annuel (en terme de ventes) mais 90% de sa croissance, c'est-à-dire que c'est l'innovation qui permet la croissance du marché du médicament.

Le lancement d'un nouveau médicament est source des revenus importants aux entreprises et les pathologies continuent d'évoluer et d'être mieux connues. Cela représente donc de nouveaux marchés potentiels pour les industriels. Ces marchés seront alors étudiés afin de connaître leur potentielle rentabilité et donc l'intérêt ou non pour l'industriel dans le cadre de son scope d'activités. En effet, l'industrie doit faire des choix stratégiques dans ses investissements pour optimiser ses dépenses en fonction des futurs revenus potentiels.

Avec le développement des génériques et les nombreuses pertes de brevets, les laboratoires princeps ne peuvent plus compter sur les bénéfices de certains de leurs traitements et doivent forcément innover leurs portefeuilles produits. Ces génériques ne sont pas les seuls

concurrents des laboratoires princeps. Dans de nombreux cas, les médicaments ne sont pas les seules alternatives sur le marché ciblé mais font face à d'autres laboratoires concurrents indirects ou non. Cela signifie, que durant toute sa vie, le médicament sera face à d'autres produits, d'où la nécessité de toujours innover afin de rester compétitifs sur son aire thérapeutique.

Mais cette innovation subit une crise importante. Ceci est dû notamment au fait que les produits les plus vendus, les « blockbusters », s'épuisent et soient commercialisés par différentes entreprises. Mais aussi au fait que la recherche a un rendement de plus en plus faible menant à moins de progrès majeurs comme il y a pu y avoir ces dernières décennies. Et bien-sûr une régulation par les autorités de plus en plus exigeante et réglementée.

- Le défi du prix.

Avec l'avancée technologique importante ces dernières années, les coûts de R&D des médicaments augmentent de plus en plus.

Les laboratoires ne peuvent pas simplement augmenter proportionnellement le prix de vente de leur médicament car cela se reporterait notamment sur la Sécurité Sociale ou sur le patient qui ne pourrait alors pas assumer une hausse aussi importante des frais de santé. En effet la sécurité sociale voit déjà une augmentation de ses dépenses liées à une augmentation de l'âge de la population, une augmentation de la prévalence des maladies chroniques et de certaines autres pathologies. Il serait donc insurmontable d'ajouter à cela une hausse des prix de ventes reflétant l'inflation des coûts.

Cela force d'autant plus les autorités à encadrer les prix des médicaments afin de pouvoir perpétuer le respect d'une garantie des soins aux Français.

- Produire à très grande échelle tout en optimisant ses coûts de production pour pouvoir rester compétitifs.

De la même manière que les choses se sont faites au XXème avec le passage de la préparation manuelle au machinisme, la fabrication à grande échelle permet d'optimiser les coûts de part son effet volume. Néanmoins cela n'est pas forcément toujours applicable à tous les médicaments. De plus, cela demande une grande adaptation et organisation aux industriels qui n'ont pas toujours ces capacités de production.

De nombreux groupes pharmaceutiques sont présents sur les marchés nationaux et multinationaux, de sorte que leurs activités et leurs produits sont soumis aux lois, aux réglementations et aux politiques qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication, à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays (Spilker, 1994)

L'industrie pharmaceutique est un secteur très compétitif, où tous cherchent l'innovation, l'optimisation, la performance, la productivité pour une meilleure rentabilité.

3) Le prix du médicament

Si jusqu'en 1993, le prix des médicaments en France était fixé de manière unilatérale par l'Etat, cette méthode a été jugée insatisfaisante, les laboratoires devant compter sur une promotion de masse et des volumes très importants afin de compenser les bas prix administrés. Cette convention a pour but pour l'état de limiter la croissance des dépenses liées aux remboursements des médicaments²⁷.

L'échec du contrôle unilatéral des prix des médicaments pour contribuer à réguler les dépenses d'assurance maladie a conduit à la création d'une nouvelle approche : la régulation économique du médicament, fondée sur la "négociation conventionnelle" entre les

industriels et l'Etat.

Elle a été adoptée pour permettre de répondre à deux enjeux majeurs : la juste reconnaissance, par le prix, du progrès thérapeutique apporté par les innovations, tout en contrôlant les dépenses de l'Assurance Maladie, par une prescription rigoureuse.

Le Comité Economique du Médicament, créé en 1994, devenu par la suite le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), constitue désormais la cheville ouvrière de cette politique conventionnelle.

Le CEPS a pour missions principales :

- D'élaborer la politique économique du médicament,
- De mettre en œuvre les orientations fixées par les ministres,
- D'assurer un suivi périodique de l'évolution des dépenses de santé

Il est donc un acteur majeur durant l'intégralité de la vie du médicament.

Ainsi, depuis 1994, et pour reprendre les termes du Code de la Sécurité Sociale, le prix de vente au public de chacun des médicaments remboursables est fixé par convention entre le laboratoire et le CEPS, à la suite d'une négociation directe entre les deux parties.

Trois éléments encadrent l'action de l'Etat afin de lui permettre de mettre en œuvre cette politique conventionnelle :

- L'ONDAM (Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie), introduit en 1995, qui détermine le taux annuel de croissance des dépenses de santé, médicaments compris.

La régulation du médicament par les prix (en lien avec les baisses de prix et les remises conventionnelles conclues avec le CEPS) mais aussi par les volumes (en lien

avec les actions de maîtrise médicalisée de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM)) représente un des leviers les plus importants pour assurer le respect de cet objectif.²

- L'accord-cadre LEEM-CEPS, qui définit les règles du jeu de la négociation entre les laboratoires et le CEPS et constitue le cadre de référence de la régulation conventionnelle du médicament, élément essentiel de la lisibilité de la politique du médicament en France.
Celui-ci est renouvelé tous les trois ans.
- La Lettre d'Orientation Ministérielle (LOM), adressée au Président du CEPS par les Ministères de l'Economie et des Finances, de l'Action et des Comptes Publics et des Solidarités et de la Santé, qui fixe les grandes orientations stratégiques du Comité et met l'accent sur certains aspects de la régulation.

Chaque année, le gouvernement un projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale qui sera ensuite voté par le parlement. Cette loi a pour objectif de maintenir l'équilibre financier de la Sécurité Sociale en fixant des objectifs de dépenses pour les différentes sources de frais de l'Etat.

La fixation du prix du médicament remboursable

LES DETERMINANTS DE LA FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS REGULES

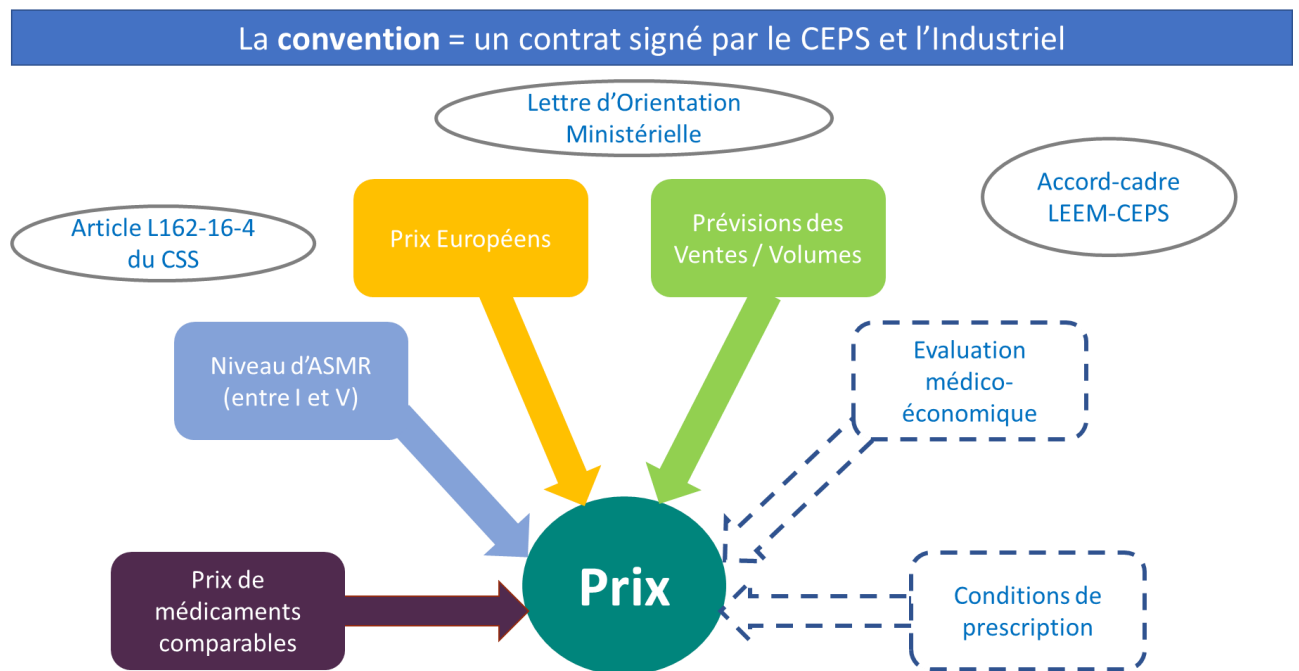


Figure 1 : Les déterminants de la fixation du prix des médicaments régulés - Source interne MSD France

Pour qu'un médicament soit remboursé par la Sécurité Sociale, le laboratoire pharmaceutique doit déposer une demande auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) en vue d'un examen par la Commission de Transparence (CT). S'il n'est pas remboursé, le prix du médicament sera fixé librement par l'entreprise une fois obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament ⁵.

Cette AMM est la garantie que le médicament répond aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité et qu'il peut être délivré aux patients dans le respect de toutes ces conditions.

La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale et est publiée au Journal Officiel (JO).

Cela définira alors le taux de remboursement du médicament et son prix ⁶.

Pour fixer le taux de remboursement la CT se base sur deux critères majeurs : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament.
(Annexe 1 : SMR / ASMR) ⁷

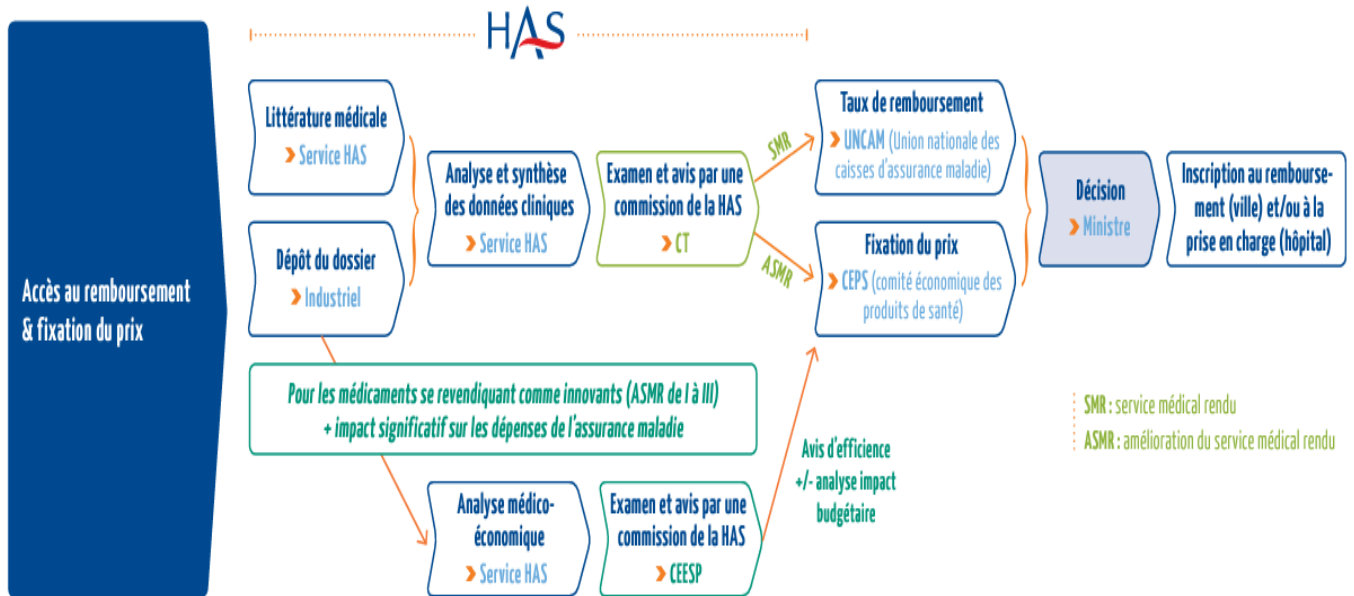


Figure 2 : Accès au remboursement et fixation du prix – Source HAS

Le Service Médical Rendu prend en compte la gravité de la pathologie traitée par le médicament et les données propres du médicament sur l'indication de l'AMM. Il sera déterminé en fonction de :

- L'efficacité et les effets indésirables
- La place dans la stratégie thérapeutique et alternatives thérapeutiques existantes
- L'intérêt pour la Santé Publique

Ces critères permettront de définir si le SMR est majeur, modéré, faible mais justifiant un remboursement ou insuffisant pour justifier une prise en charge par la Sécurité Sociale.

Ce SMR est jugé à un instant précis et peut être amené à évoluer notamment si de nouvelles alternatives apparaissent par exemple.

L'Amélioration du Service Médical Rendu correspond au progrès thérapeutique amené par le médicament par rapport à ce qui existe déjà.

Il est défini par plusieurs niveaux de I à V où I représente une amélioration majeure et V inexistante.

Il fournit des informations nécessaires au Comité Economique des Produits de Santé pour la fixation du prix. Ce niveau d'ASMR permettra de qualifier le prix du médicament en fonction de ses concurrents s'il en a. Cela signifie que si le médicament ne fait pas mieux que ce qui existe déjà (ASMR V), alors son prix sera forcément inférieur à celui du concurrent le moins cher existant.

Cela peut mener parfois les industriels à ne pas commercialiser un médicament autorisé car ils estiment que le prix accordé ne permettra pas de couvrir les frais de production et de promotion notamment de ce nouveau produit.

Si l'ASMR est égale ou supérieure à IV, alors le médicament pourra obtenir un prix plus important que ses comparateurs.

La taille de la population cible, celle qui va être traitée par le médicament, sera prise en compte pour une négociation prix/volume. C'est-à-dire que, pour une efficacité donnée, plus la population à traiter sera grande, plus le prix du médicament sera faible. Et inversement un traitement destiné à traiter une maladie orpheline (c'est-à-dire rare) aura, s'il est efficace, un prix plus élevé. Il peut arriver que des accords soient conclus pour une population cible de patients définie et si les volumes sont supérieurs, ces accords imposent aux laboratoires de réduire leurs bénéfices en fonction des contrats signés. Cela fera partie des négociations entre l'entreprise et les autorités. Durant ce temps de négociation, le produit ne sera alors pas commercialisé et le laboratoire ne tirera donc aucun bénéfices (hors conditions d'accès précoce). En effet, il existe la possibilité de lancer le médicament plus rapidement par le dispositif des Accès Précoces, afin que le patient bénéficie le plus rapidement possible du

traitement pendant que les deux parties convergent vers un prix commun. Cela peut se faire pour des patients en impasse thérapeutique, de manière exceptionnelle et temporaire. Ces médicaments seront donc remboursés à 100%.

Il s'agit ici d'une importante limite de ce système de régulation car dans certains cas de figure les industriels par manque de satisfaction du prix proposé peuvent alors faire perdre des chances de guérison voire de survie aux patients en attente de leur traitement.

En effet, ce défi de la fixation du prix du médicament est un enjeu majeur dans le cycle de vie du médicament puisqu'il permettra de déterminer les plans de profits de l'entreprise et donc de définir certains coûts et les ajustements de coûts qui devront en découler.

En France en 2019, les baisses de prix des médicaments ont représenté 885 Millions €, un record. La mise en place, depuis 2004, de plans annuels de baisses de prix, a eu une incidence forte sur la croissance du chiffre d'affaires du médicament remboursable. De nombreuses classes thérapeutiques ont été mises à contribution : anti-TNF, antipsychotiques ou encore inhibiteurs de la pompe à protons.

Les prix des médicaments non remboursables par la Sécurité sociale sont quant à eux fixés librement par les fabricants depuis le 1er juillet 1986.

Début 2008, les industriels ont signé avec les syndicats de pharmaciens et l'Association française pour une automédication responsable (Afipa), un accord de bonnes pratiques de gestion des prix des médicaments en libre accès en officine.

Cet accord prévoit de considérer dans les niveaux de prix, l'accessibilité à ces médicaments pour tous, et offrir des conditions commerciales en toute transparence. La rémunération de la distribution est également libre et le taux de TVA appliqué aux médicaments non remboursables est de 10 % depuis le 1er janvier 2014.

Cette catégorie de produits représente 6,6 % du chiffre d'affaires France de l'industrie du médicament opérant en France en 2019.

Les médicaments vendus aux hôpitaux sont soumis à une réglementation prévue par le Code de la santé publique (agrément aux collectivités). (Annexe 2)

Depuis 1987, leurs prix sont libres et les achats par les établissements publics de santé sont régis par le Code des marchés publics. La mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A) et l'organisation de la rétrocession dans les établissements de soins limitent cette liberté de prix pour les produits dits « innovants et coûteux », non pris en charge par la T2A, et pour les produits rétrocédables.

Les modalités de déclaration de prix de ces deux catégories de médicaments sont définies dans l'accord-cadre signé entre l'Etat et le LEEM. Cette part représente approximativement 80 % du marché hospitalier.

Les médicaments représentent 17% des dépenses de l'Assurance Maladie (50% des dépenses de l'ONDAM). De cela découle la nécessité de cette dernière de réguler un maximum les prix de ventes afin de pouvoir elle-même optimiser ses dépenses et donc de pouvoir répondre aux besoins des Français.

Alors que le coût de la vie a augmenté de 53% entre 1990 et 2018, les prix des médicaments remboursables ont, eux, subi une baisse de -43,9% sur cette même période.

INDICE DES PRIX À LA CONSOMMATION* : COÛT DE LA VIE, SPÉCIALITÉS REMBOURSABLES ET NON REMBOURSABLES

(base 100 en 1990)

Source : Insee

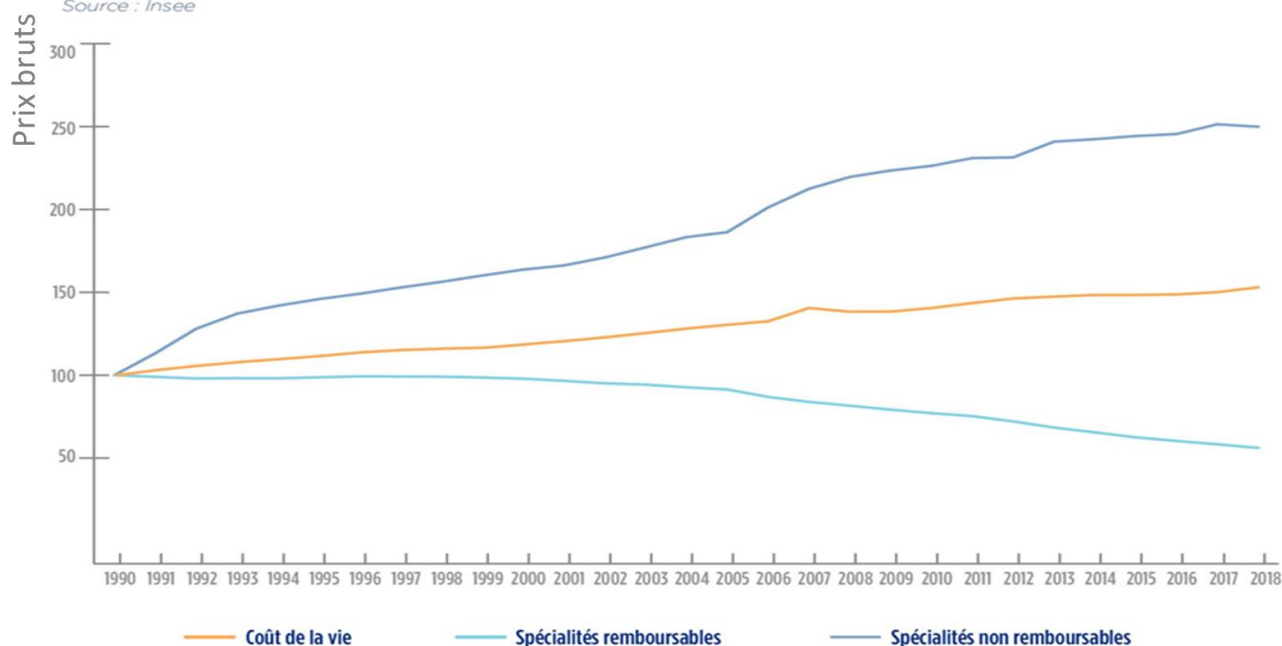


Figure 3 : Evolution des prix des médicaments remboursables et non remboursables - Source INSEE

Cette baisse des prix des médicaments remboursables représente l'un des principaux arguments pour les industriels de devoir diminuer au maximum leurs coûts globaux afin de continuer à générer des bénéfices suffisamment intéressants. Ils jouent bien-sûr un rôle important dans cette négociation mais ne peuvent pas fixer leur prix librement en fonction des coûts qu'ils souhaiteraient attribuer au produit. Ils doivent donc plus jouer sur les coûts pour garder la marge qu'ils souhaitent.

Une fois le médicament sur le marché, celui-ci entre dans un cycle de réévaluations plus ou moins régulières concernant son remboursement et est potentiellement la cible de baisses de prix prévues ou non. Le maintien sur le marché constitue alors une phase tout aussi importante que l'accès au marché.

Il est donc important pour les industriels de réussir à obtenir au plus vite afin de pouvoir commercialiser son produit et donc commencer à générer des ventes. D'autre part d'obtenir le meilleur prix possible afin d'engendrer les bénéfices les plus importants possibles avant les baisses de prix qu'ils subiront ultérieurement.

Les départements de l'Accès au Marché des laboratoires pharmaceutiques sont les équipes qui négocient avec les autorités de santé.

4) Le besoin d'optimiser

Les coûts liés à la vie du médicament sont divers, conséquents et croissants. Il y a principalement :

- Les coûts de Recherche et Développement,
- Les coûts liés à la production,
- Les coûts liés à la commercialisation et
- Les coûts de support du produit durant toute sa vie.

Et bien sûr la marge que l'entreprise souhaite appliquer. Il n'existe aucune obligation de transparence sur ces dépenses donc les marges appliquées sont propres à chaque produit dans chaque entreprise. Néanmoins il est coutume de dire que cette marge est de l'ordre de 30%.

Dans le cadre d'un laboratoire de princeps, la pression économique pèse notamment sur le fait de devoir rentabiliser son produit avant la perte de son brevet et l'arrivée des génériques puisque dès la perte du brevet, le prix du médicament baisse de 30 à 50% en France.

Les bénéfices sont liés à la vente des médicaments et donc dépendent des volumes de ventes ainsi que du prix de vente du médicament.

Les volumes dépendent eux du marché et de la demande, les prévisions sont faites par les laboratoires afin de produire en fonction des demandes estimées. Cela permet d'avoir un plan de profits sur un plus ou moins long terme, cela permet également de jouer un rôle primordial sur la production et les stocks au plus près du besoin futur.

Les prix des médicaments remboursables sont encadrés par les négociations avec les autorités et ne peuvent évidemment pas augmenter lorsque les coûts augmentent.

L'industrie fait donc face à une forte demande des autorités qui tendent à baisser les prix des médicaments afin d'alléger les frais publics concernant les médicaments remboursables. Quand l'industrie, elle, doit affronter une augmentation globale des coûts qui lui sont liés. Elle doit donc en parallèle mettre en place des stratégies d'optimisation des coûts des médicaments afin de pérenniser sa rentabilité et d'en tirer le plus de bénéfices possibles. Cela leur permet d'en injecter une partie dans la R&D et de recommencer la boucle avec un nouveau médicament.

Les dépenses autour du médicament sont variables mais peuvent se résumer de telle sorte :

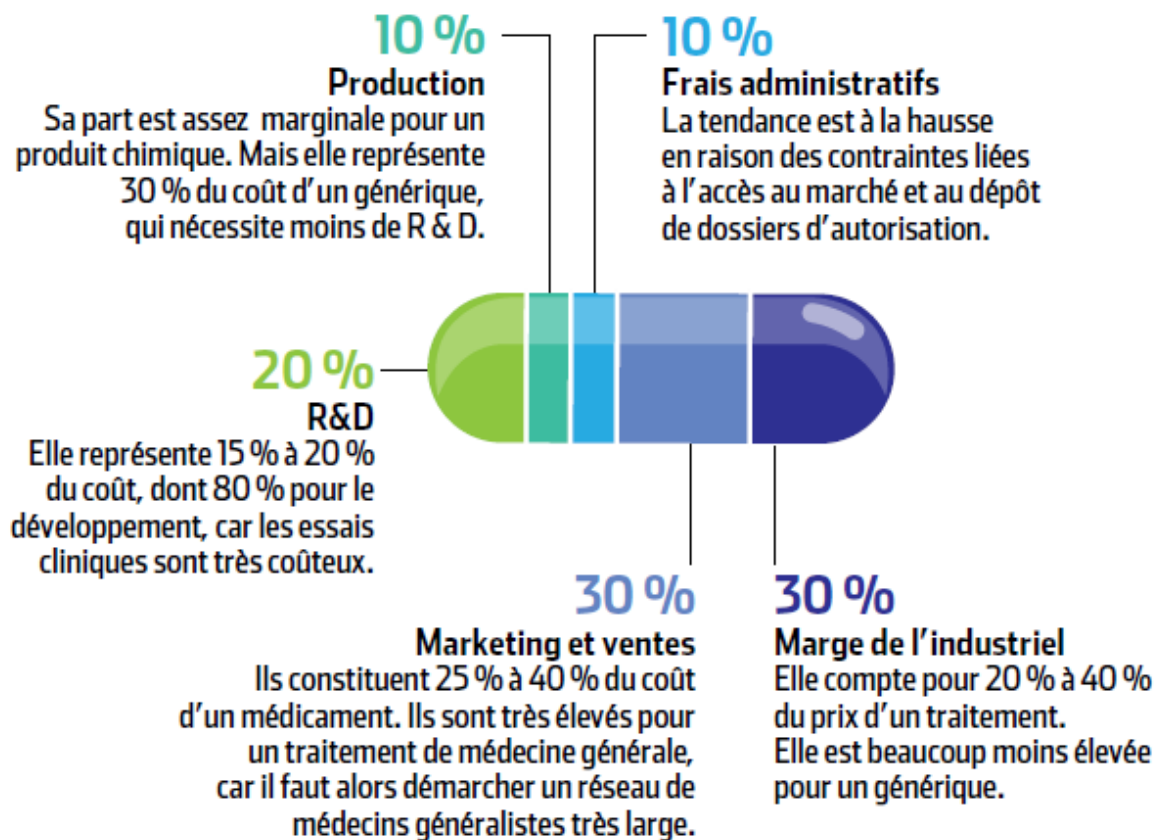


Figure 4 : Répartition des dépenses – Source : Usine Nouvelle

Le taux de marge de l'industriel reste généralement assez opaque mais la répartition pourrait schématiquement être celle-ci.

Pour assurer des résultats positifs ces coûts doivent être balancés par les ventes des médicaments.

Pour optimiser le P&L le laboratoire peut chercher à faire plus de ventes par rapport à ses concurrents.

Mais surtout, il cherchera à limiter ses dépenses en influant sur chacun de ces leviers.

C'est une nécessité pour les industriels afin de rester innovant puisque l'innovation demande de la R&D qui elle-même demande des investissements lourds possibles seulement grâce aux résultats de l'entreprise.

Aussi, les laboratoires s'associent entre eux afin de co-développer des traitements pour les co-commercialiser dans le but de capitaliser leurs connaissances et optimiser les phases de R&D. Cela permet de gagner du temps mais aussi de diviser les coûts tels que les coûts de promotion. Evidemment cela induit aussi de diviser les bénéfices mais ces projets se développent de plus en plus.¹⁴

Dans un contexte très compétitif et concurrentiel, les sociétés sont forcées d'être le plus rentable possible. Elles doivent toujours chercher à s'améliorer.

Améliorer la performance d'une entreprise est évidemment quelque chose de large, long et complexe.

Avant la mise en place d'un quelconque processus d'optimisation, la performance doit d'abord être définie : performance du produit, performance du processus, performance économique, performance industrielle, performance de l'entreprise etc.

Bien qu'elles ne soient évidemment pas dissociables les unes des autres, l'objectif doit tout de même être clair.

Toute la problématique repose sur une industrie aux fins thérapeutiques, médicales et altruistes qui est plongée dans une tourmente concurrentielle où son image est ternie et qui nécessite de gros profits afin d'équilibrer son activité.

La problématique des entreprises pharmaceutiques est de vendre le médicament à un prix leur permettant d'être rentable et de chercher la croissance tout en respectant l'éthique et les réglementations qui lui sont appliquées.

Les coûts attribués à l'ensemble du cycle de vie du médicament sont donc les leviers majeurs d'amélioration de la performance financière de l'entreprise.

Ces coûts ne sont pas toujours incompressibles et nous allons voir comment les industries pharmaceutiques peuvent les optimiser dans un contexte où leurs sources de revenus qui est le prix de vente est très réglementé et peu variable.

Il existe néanmoins une très forte opacité autour de ces chiffres puisque le secret industriel n'impose pas aux entreprises une quelconque transparence sur leurs marges ou leurs coûts de production.

Les contraintes rencontrées

L'optimisation des coûts a pour objectif principal l'amélioration de la rentabilité du produit afin que les bénéfices soient plus élevés.

Pour cela l'entreprise a le choix globalement entre augmenter le prix et volumes de ventes ou de diminuer les coûts.

Tout secteur possède ses propres contraintes, l'objectif est de les identifier afin de limiter les risques d'être bloqué lorsqu'une initiative d'amélioration est identifiée.

Une contrainte est un facteur qui pourrait freiner la performance d'un processus, limiter sa capacité ou empêcher son évolution. On considère qu'il existe au moins un point de rupture entre la charge et la capacité. Cela permettrait l'identification du goulot du processus. En extrapolant cette notion, cela démontre qu'une amélioration est toujours envisageable. Il ne faut jamais mettre de côté la notion de contrainte, que les contraintes soient connues ou non, car même si elles peuvent parfois être contournées, elles finiront toujours par être l'élément bloquant pour l'amélioration optimale.

Pour de nombreux produits, l'idéal en termes de production et de dépenses serait d'avoir des produits les plus similaires possibles. Cela pourrait se comparer à des packagings identiques, des chaînes de fabrication propres, des comprimés de la même taille ou encore de la même couleur par exemple. Il s'agit de l'une des voies des génériques. Cela ne serait évidemment pas possible d'un point de vue marketing ou encore d'un point de vue réglementaire notamment pour des produits listés par exemple. La standardisation est un modèle qui inspire de nombreux projets d'amélioration de la performance. Cela démontre

que moins le processus a besoin de changer pour s'adapter aux produits, plus ce sera optimisé.

Les optimisations de production se font néanmoins rarement à l'échelle du portefeuille de l'entreprise. Il faut d'abord bien définir le périmètre de travail, les ressources existantes, les outils mis à disposition et tout autre facteur impliqué dans ce type de projet.

Différentes contraintes s'appliquent à l'industrie pharmaceutique, notamment :

- Une forte contrainte réglementaire pour assurer la sécurité des médicaments. Celle-ci garantit la sécurité des médicaments mais pèse un lourd poids pour les entreprises.
- Limitation des prix et taxes des médicaments remboursés. Au-delà de la fixation du prix en elle-même, les entreprises connaissent une réelle contrainte liée au délai moyen d'accès au marché des médicaments. En effet, celle-ci s'élevait à 566 jours en 2018. Cela demande alors à la société de faire face aux différents allers-retours avec les autorités durant tout le temps imparti. Cela signifie évidemment d'avoir des collaborateurs sur ces dossiers.

La compétition est sévère dans l'industrie mondiale du médicament. Or, sa rentabilité en France est très hétérogène, plutôt inférieure à celle observée dans les autres pays occidentaux. Elle est notamment affectée par le poids très élevé des taxes spécifiques au secteur pharmaceutique. Depuis 2012, l'augmentation de la contribution sur le chiffre d'affaires, passée de 1 à 1,6 % pour financer le développement professionnel continu des médecins, l'augmentation des autres taxes pharmaceutiques et des redevances versées aux agences d'évaluation du médicament.

La part des prélèvements dans le chiffre d'affaires taxable de l'industrie pharmaceutique est de 10,7%, s'ajoutant à l'impôt sur les sociétés en 2019.

II) Les différents coûts d'un médicament

Le ratio moyen Excédent Brut d'Exploitation (EBE) / Chiffre d'Affaires des laboratoires pharmaceutiques permet d'apprécier la rentabilité des entreprises. En France il est de 9% en 2018 (contre 14% en Allemagne, 16% en Espagne ou encore 17% en Italie).

La rentabilité est très impactée notamment par les fortes taxes spécifiquement imputées au secteur pharmaceutique qui en quelque sorte, masque la rentabilité propre de l'entreprise.

Malgré différents dispositifs fiscaux incitatifs, notamment le crédit impôt recherche (CIR) et le crédit d'impôt pour la compétitivité et l'emploi (CICE), cette situation constitue une contrainte et peut être un frein à l'investissement en France par les groupes internationaux.

CROISSANCE DES PRÉLÈVEMENTS SPÉCIFIQUES SUR LE MÉDICAMENT

(en millions d'euros)

Source : Leem, d'après Commission des comptes de la Sécurité sociale, ANSM, CEPS, Gers

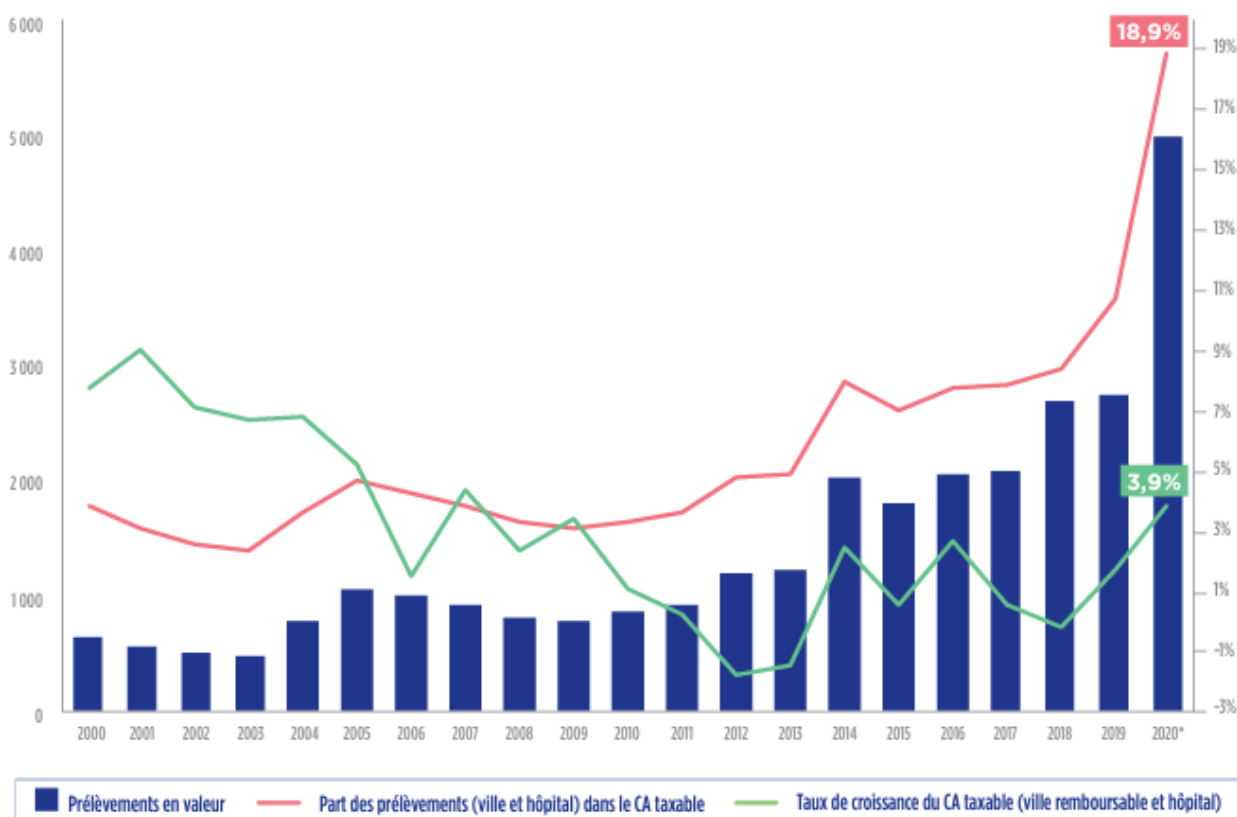


Figure 5 : Prélèvements spécifiques sur le médicament – Source : bilan économique du LEEM 2021

1) La Recherche et Développement : étape indispensable à l'Industriel

La Recherche et Développement permet aux entreprises d'innover et de lancer de nouveaux produits afin de maintenir leur positionnement et leur avantage concurrentiel et donc d'augmenter leurs résultats financiers.

C'est un ensemble d'étapes indispensables à l'innovation. Indispensable pour la pérennité des laboratoires mais surtout pour la garantie de nouveaux traitements. Année après année, de nouvelles molécules émergent pour traiter des maladies jusqu'alors incurables. Tels que les antiviraux contre l'Hépatite C, les vaccins, les antirétroviraux contre le VIH, l'Immunothérapie contre les cancers, pour n'en citer que quelques-uns.

En 2000, le coût total moyen de R&D pour un médicament était de 1 Milliard de Dollars. En 2020, il s'élève à environ 2 Milliards \$. Ce doublement du coût a un impact non négligeable dans les plans de profits des entreprises qui vont toujours faire ces estimations avant d'avancer sur les recherches. ⁸

Le processus de R&D est long et très onéreux. (Annexe 3)

Malgré les connaissances scientifiques et des pathologies de plus en plus poussées il faut toujours compter en moyenne 12 ans pour développer un médicament pour lequel en moyenne 10.000 molécules auront été criblées et 10 candidats médicaments auront passé les étapes de tests et essais cliniques. ¹⁵

Les coûts de R&D ont considérablement augmenté ces dernières années. Notamment à cause de 3 facteurs :

- La complexification des protocoles qui ont augmenté de 57% entre 2008 et 2013. Les études cliniques sont de plus en plus complexes afin de garantir une efficacité et une sécurité encore plus fiable.

- L'augmentation de la durée des études d'environ 25% (les domaines de la cancérologie et de la cardiologie étant les plus impactés). Cela s'explique simplement par la chronicité des pathologies mieux connues, nécessitant alors cette prolongation des études.
- Une technologie de plus en plus performante et de plus en plus chère
En effet, suite aux énormes avancées de ces dernières années, les entreprises ont dû faire de gros efforts financiers pour s'équiper des nouvelles technologies telle que l'intelligence artificielle qui montre de grands progrès en R&D.

Ces coûts de développement représentant deux tiers des coûts totaux de R&D et augmenteraient de 10% par an chaque année.

Une fois le brevet du médicament déposé il aura une durée de 20 ans, cela sert de couverture à la viabilité de l'entreprise et ses futurs investissements en R&D.

Ces coûts de développement demandent de forts efforts financiers à l'entreprise mais également un risque financier important. Car évidemment le but est d'ensuite balancer au maximum possible ces coûts une fois la commercialisation faite.

LE MÉDICAMENT EST LE FRUIT D'UN LONG, RISQUÉ ET COÛTEUX PARCOURS DE R&D

Source : "The R&D Cost of a New Medicine", Jorge Mestre-Ferrandiz, Jon Sussex and Adrian Towse, OHE, décembre 2012

	Recherche	Préclinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Accès	TOTAL
Durée (années)	3,9	0,8	1,3	2,2	2,4	0,9	11,5 ans
Probabilité ¹	-	70%	63%	31%	63%	87%	7%
Coûts engagés par NEM ² en M\$	76,54	86,8	149,5	316,9	235,9	33,3	899 M\$
Coûts capitalisés par NEM ³ en M\$	207,4	184,1	284	501,6	293,8	34,9	1 506 M\$

1- Probabilité de passer d'une étape à la suivante / 2- Coûts engagés pour lancer une NEM (nouvelle entité moléculaire) / 3- Coûts prenant en compte le coût du capital immobilisé sur la base d'une valorisation à 11% / Coûts calculés sur la base d'une moyenne car non identifiables par molécule.

Figure 6 : Coûts du parcours R&D – Source : bilan économique du LEEM 2020

En moyenne 12% du CA des entreprises pharmaceutiques a été injecté dans la R&D (2017). Il s'agit du secteur industriel avec le plus fort taux de chiffre d'affaires injecté en R&D.

Cela se répartit de telle sorte :

- 0,7% pour la Recherche Fondamentale
- 3% pour la Recherche Appliquée
- 3% pour le Développement Expérimental
- 3% pour les Dépenses extérieures qui comprennent tout ce qui est lié à de la sous-traitance.

Les BigPharmas eux, investissement généralement plus que 10%, pour exemples en 2020¹⁶ :

- Johnson & Johnson : 12,2 milliards de dollars (14,8% du chiffre d'affaires)
- Roche : 6,5 milliards de dollars (24,1 % du chiffre d'affaires)
- Novartis : 9 milliards de dollars (18,5 % du chiffre d'affaires)
- Merck : 13,6 milliards de dollars (28,3 % du chiffre d'affaires)
- Pfizer : 9,4 milliards de dollars (22,4 % du chiffre d'affaires)

Environ 17000 personnes sont employées à la R&D pharmaceutique. Il s'agit également d'une source d'augmentation des dépenses puisque les salaires sont amenés à suivre l'augmentation du cout de la vie. La France est très bien positionnée en R&D à l'échelle mondiale,

Selon de Di Masi (2001), 27 % des molécules sont abandonnées pour des raisons économiques, 33 % pour des raisons de sécurité pour le patient et 40 % pour des raisons d'inefficacité. Ce pourcentage lié à des raisons financières est très fort et reflète parfaitement les contraintes auxquelles font face les entreprises.

Ces contraintes scientifiques et économiques mènent à l'observation de la diminution du nombre de molécules en R&D et la désaffectation de certaines aires thérapeutiques. Le principal risque est le développement de médicaments considérés comme étant « blockbusters » uniquement, qui serait donc un grand frein à l'innovation et une perte de chance pour de nombreux patients. D'autres entreprises vont-elles alors s'orienter sur un positionnement appelé « Niche-buster » afin de se spécialiser sur des populations plus petites qui remettent en revanche en compte le modèle de retour sur investissement.¹⁷

Afin de minimiser les risques et optimiser les coûts de R&D, les industries vont miser sur la sous-traitance des essais cliniques, la mise en place d'alliances avec des universités ou encore par l'achat de start-up pour leur savoir faire ultra spécialisé ou leur portefeuille de molécules déjà identifiées.

Cette nouvelle approche permet alors de partager les risques et les coûts liés à la recherche. Cette sous-traitance est en effet une grande piste d'optimisation des dépenses des laboratoires sur les phases de R&D.

2) Les fonctions « support »

Coûts de marketing / Formation / Informations / Marketing Digital

La promotion du médicament est très réglementée. Elle suit les Bonnes Pratiques inscrites dans la charte de la visite médicale. Cette charte est signée entre le laboratoire et le LEEM et l'HAS a entre autre pour mission de s'assurer du bon respect de son utilisation.²⁸

La publicité du médicament est définie par le code de la Santé Publique comme :
« toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui

visé à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur » ¹¹

Cette publicité n'est autorisée qu'auprès des professionnels de santé pour les médicaments sur ordonnance. De plus elle est taxée par l'état, la taxe sur la promotion payée par les entreprises s'élève à 125 Millions d'€ en 2019.

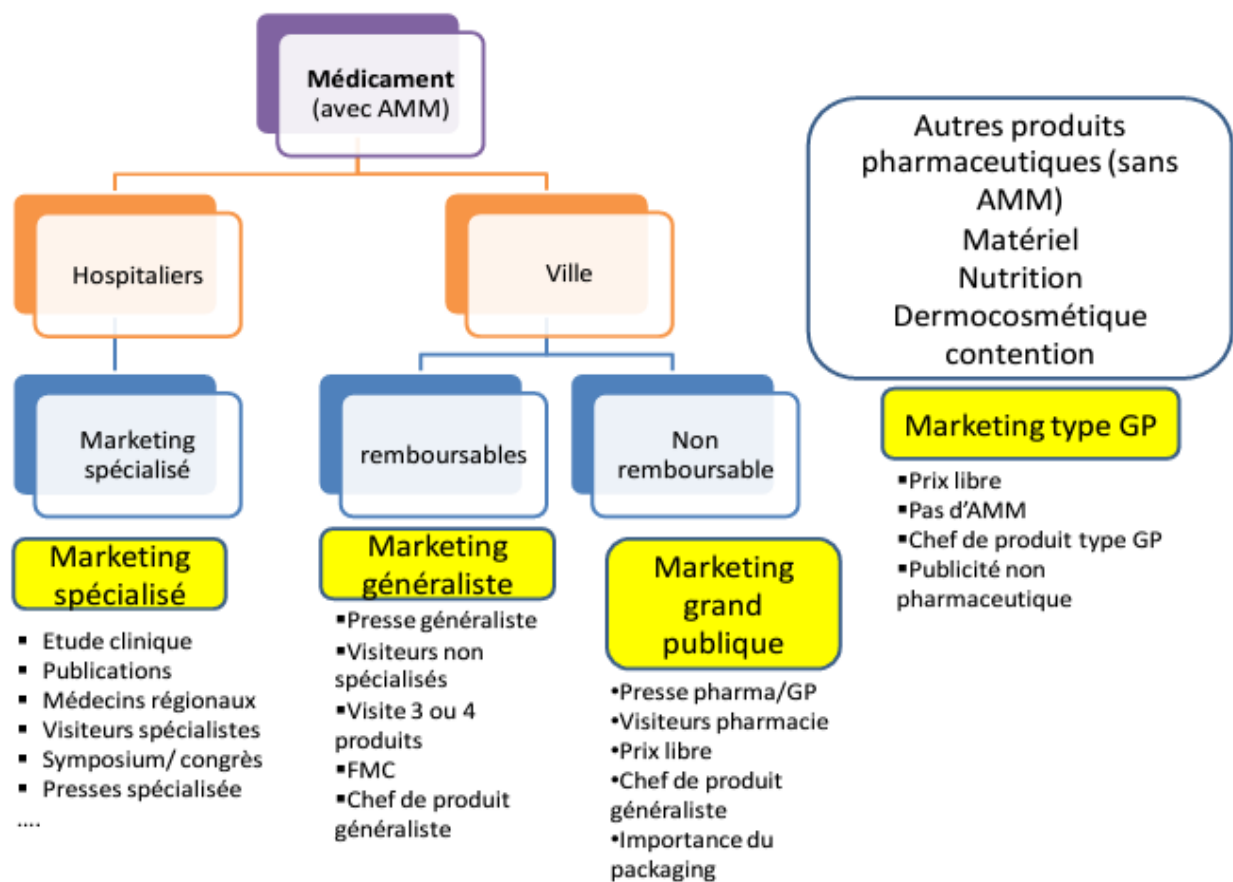


Figure 7 : Coûts du marketing – Source : cours de marketing pharmaceutique

Généralement les coûts marketing et les coûts de forces de ventes sont dans les dernières optimisations financières envisagées par les entreprises car ce sont elles qui donnent de la visibilité à leurs produits. Effectivement, il s'agit du moyen d'informer les professionnels de

santé (ou patient) des caractéristiques de leurs produits et donc du moyen d'augmenter les ventes.

Le marketing pharmaceutique est spécifique au marché du médicament puisqu'il s'agit de connaître les besoins de santé (donc le marché), de comprendre les attentes des patients et des consommateurs, de mettre en œuvre des moyens pour informer les professionnels de santé et les patients. Il ne s'agit pas du même format marketing grand public que nous connaissons tous où le but est de pousser à la consommation.

La démarche marketing commence par l'étude de marché, puis la définition de la stratégie marketing, sa mise en place et pour finir l'évaluation et le contrôle des résultats.

La stratégie marketing sera essentiellement basée sur le cycle de vie du médicament prenant en compte évidemment la date de perte de brevet du médicament et donc l'arrivée des génériques mais aussi les informations de la veille concurrentielle concernant l'arrivée de nouveaux concurrents sur le marché. Elle est durable et demande donc des fonctions support pour réaliser ce travail. Plus le produit perdra de part de marché plus les coûts supports autour du médicament « mature » devront diminuer pour rester dans une stratégie d'optimisation des coûts. En effet, il n'est pas utile d'avoir trop de ressources sur un médicament donc le marché a été phagocyté par des concurrents plus récents ou plus innovants par exemple.

Schématiquement l'objectif pour l'industriel est de générer le plus de ventes possibles durant la phase de croissance du produit afin d'augmenter les bénéfices. C'est généralement durant cette phase que les effectifs de forces de vente seront les plus élevés.

L'analyse de ce cycle de vie permet alors de planifier les moments clé et d'adapter les ressources nécessaires en fonction.

Il est désormais d'usage pour beaucoup d'avoir des équipes permanentes et spécialisées sur le produit durant toute sa durée de vie et de faire appel à d'autres ressources (sous forme de CDD ou d'interim) durant les périodes plus intenses pour répondre au besoin tout en optimisant des frais permanents. Il s'agit là d'une optimisation des ressources humaines.

A partir de la phase de maturité il est nécessaire de limiter au maximum les dépenses liées au produit pour améliorer le P&L.

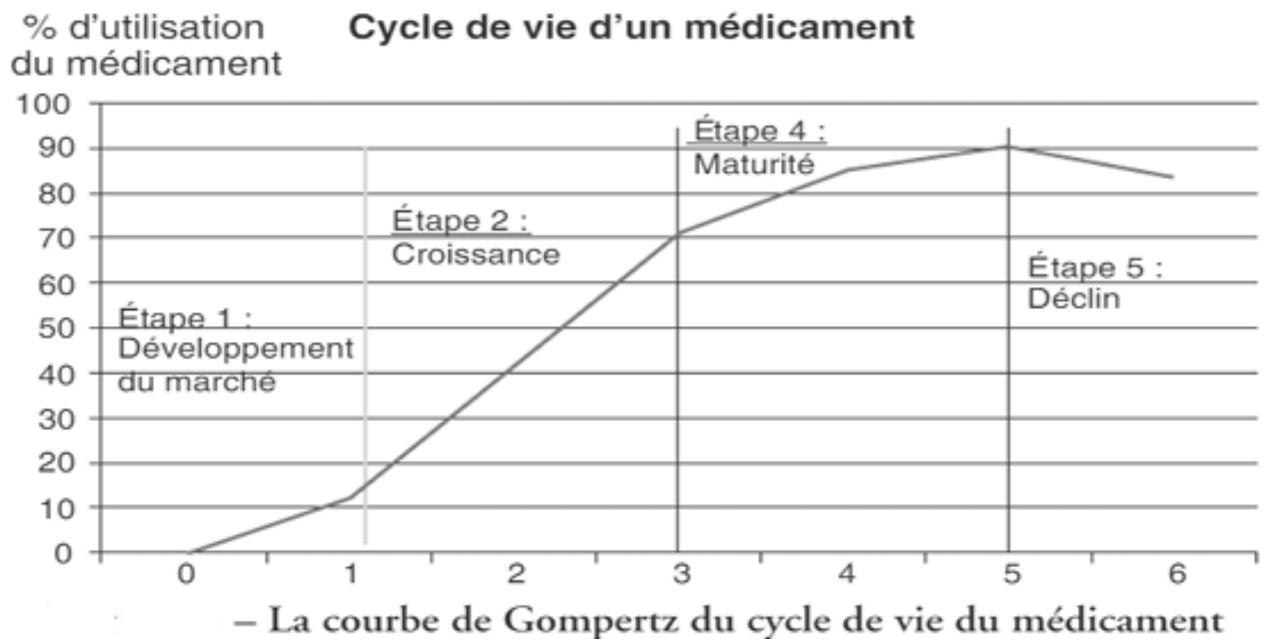


Figure 8 : Courbe de vie du médicament – Source : cours de marketing pharmaceutique

La phase de déclin, elle, demande une équipe limitée ne serait-ce que pour le suivi qualité et réglementaire mais les fonctions marketing seront, elles, généralement retirées.

Concernant les coûts marketing, les entreprises connaissent une réelle transformation digitale. La pandémie du COVID-19 a très largement accéléré cette transition.

Pendant très longtemps les industriels utilisaient majoritairement ce que l'on appelle le « marketing agressif » orienté directement vers les médecins mais cela a été très critiqué c'est pourquoi il y a une dizaine d'années, les BigPharmas se sont séparées d'une grande partie de leurs effectifs.

Comme on peut le voir ci-dessous, les plus gros industriels ont appliqué d'énormes plans RH afin d'optimiser les coûts liés au marketing notamment et pour s'orienter sur une façon de faire plus agile en recrutant temporairement des ressources en fonction des besoins et en utilisant à plus grande échelle les outils digitaux qui ne cessent de se développer.

Tableau 1 : La Big Pharma taille dans ses effectifs

Société	Réduction annoncée des effectifs
Pfizer	10 000
AstraZeneca	7 600
Merck & Co.	7 200
Bayer	6 000
Schering-Plough	5 500
Johnson & Johnson	5 000
GlaxoSmithKline	5 000
Amgen	2 600
Novartis	2 500
Wyeth	1 200
sanofi-aventis	700
Total	53 300

Source: PricewaterhouseCoopers

Figure 9 : Réduction des effectifs des BigPharmas – Source : PwC

De plus, de plus en plus, les industriels vont s'adresser directement aux patients qui sont de mieux en mieux informés et renseignés.

Le marketing digital, très peu utilisé jusqu'alors dans le secteur de la santé est donc une voie majeure d'optimisation pour les laboratoires afin de répondre à leurs besoins de limiter les coûts grâce à un effectif de forces de ventes inférieur et d'autre part d'atteindre plus rapidement et simplement les patients eux-mêmes.

Ces frais de marketing digitaux contiennent le développement des outils digitaux, les frais de maintenance de cette digitalisation, la création de contenu marketing médical ainsi que la diffusion. Cela demande des équipes compétentes et peut prendre un temps de mise en place plus ou moins long. Un autre avantage est que tous ces outils seront adaptables et ajustables en fonction des résultats engendrés et cela à moindre frais.

La digitalisation de la visite médicale, appelée « e-detailing », a quant à elle fait un bond en avant avec les confinements et restrictions sanitaires liés au Covid.

Ces plateformes de communautés ou de suivi, ces mises à disposition de matériel digital et autres formes de digitalisation demandent donc un traitement des données qui en résultent et alors de nouveaux métiers tels que les Data Team, un nouveau défi à relever pour les entreprises.

En effet cela demande alors un nouveau mode d'organisation hiérarchique afin de pouvoir bénéficier de tous les avantages nés de cette digitalisation.

III) L'optimisation de la production

La production industrielle des médicaments est très polyvalente puisqu'elle comprend aussi bien tout le développement galénique comme la production à grande échelle ou encore la maintenance industrielle.

Toutes les étapes répondent à nouveau à de nombreuses réglementations et normes qualités propres au type de produit confectionné (médicament chimique ou biologique). Cela permet d'assurer la qualité maximale pour tout produit sortant d'usine.

En France le montant de la production pharmaceutique s'élève à environ 22 Milliards d'euros.

Les étapes de fabrication et de conditionnement du médicament avant toute délivrance au patient sont nombreuses et minutieuses. Elles demandent un grand savoir-faire et le respect de tout contrôle qualité puisque tout manquement pourrait être grave pour le patient qui est le dernier maillon de cette chaîne.²

Chaque étape de la fabrication : entrée des matières premières – pesée – mélange – séchage – compression – enrobage / dragéification fait appel à une technologie de pointe pour répondre à une grande échelle de production.

Les étapes de conditionnement : conditionnement primaire sous blister ou tube – conditionnement secondaire dans les boîtes – mise en palettes pour préparer au transport – stockage puis transport font appel à différents types de métiers et/ou sous-traitants.

Chacune de ces étapes est un levier d'optimisation des coûts et les industriels travaillent à limiter les dépenses de matières, de main-d'œuvre et de matériel sur chacune d'entre elles.

1) L'amélioration continue

a) Les objectifs de l'amélioration continue

L'amélioration continue pourrait être définie comme un processus consistant à améliorer les performances de manière durable par la mise en place d'une activité récurrente. L'un des principaux leviers d'optimisation des coûts est d'éviter la surproduction qui génère des gaspillages, du surstockage et d'éventuelles destructions de lots.

Avant toute mise en place de projet d'amélioration continue il faudra définir certains paramètres : le fonctionnement de l'organisme, le contexte, les objectifs et enjeux de la mise en place du projet et bien-sûr prendre connaissance des ressources disponibles pour ce projet.²²

Les projets d'amélioration continue ne doivent pas demander de lourds investissements financiers. Il s'agit d'une accumulation de « petites » optimisations qui à terme améliorent la performance de l'entreprise et génèrent donc des économies.

L'objectif majeur est de mettre en place une activité pérenne et efficace. Cela ne passe pas seulement pas une volonté de résoudre un problème mais se base sur le fait que toute activité peut toujours être améliorée tant qu'elle n'a pas atteint ses limites.

Le gaspillage est un grand sujet d'amélioration continue qui peut être retrouvé dans chaque secteur d'activité et dans chaque domaine. Les exemples de gaspillage sont illimités et les causes sont variées : manque d'action préventive, action curative mise en place sur le court terme (cela se retrouve beaucoup au niveau de la distribution avec un traitement curatif d'une rupture de stock par exemple, sans la mise en place ensuite d'une activité durable permettant de s'assurer de la non-reproductibilité du problème)

Il peut être intéressant d'y aller étape par étape, en s'assurant que ce qui est mis en place est solide, durable, pour pouvoir passer à l'étape suivante. De plus en plus d'équipes de Lean Management sont mises en place et développées dans les usines tant elles démontrent leurs impacts en terme de diminution des coûts pour les entreprises.

Les objectifs de l'amélioration continue sont donc ²⁹ :

- Remettre l'existant en question
- Trouver des solutions à moindre frais
- Limiter / Eliminer les gaspillages (surproduction, répétition des processus, surqualité, temps morts, stocks...)
- Améliorer les connaissances en Management
- Assurer le développement de l'entreprise sur le long terme Etc...

b) Les outils / moyens utilisés

Il existe de nombreuses méthodes d'amélioration continue. Néanmoins avant toute mise en place de projet il faut comprendre qu'il s'agit surtout d'un état d'esprit et d'une dynamique durable.

La mise en place d'un programme d'amélioration continue demande à chaque acteur concerné d'être totalement impliqué, sans quoi, rien ne pourra fonctionner. Il y a un réel travail de management à initier pour que le reste se déroule dans les meilleures conditions.

Des outils sont mis en place pour organiser une activité, détecter un problème et éventuellement à terme, résoudre ce problème. Il faut avoir au préalable établi le domaine d'activité sur lequel nous voulons travailler.

Il peut s'agir par exemples de :

- L'amélioration des procédés
- L'amélioration des méthodes de travail
- La réduction des coûts de non-qualité ou de sur-qualité

La mise en place et le choix des techniques sont des éléments cruciaux pour son succès. Leur efficacité dépend énormément de la forme et du management, autrement le risque est que la finalité ne soit pas pérenne.

L'amélioration continue passe par l'amélioration de la qualité. **La philosophie « KAIZEN » est l'une des plus utilisées : C'est une philosophie de qualité qui comprend l'amélioration du produit, des processus de conception et de production, ainsi que de la manière dont les équipes mettent en œuvre ces processus.** Ce concept est basé sur le fait qu'un produit peut toujours être amélioré. Il provient de la fusion des mots « changement » et « meilleur ». L'objectif est de ne pas laisser un produit stagner.

Il s'agit de petites améliorations, faites de manière quotidienne. L'amélioration se fait alors en douceur mais l'accumulation de petites évolutions peut mener à une forte progression lorsqu'elles sont instaurées de manière durable.

Ce concept a de nombreux objectifs, notamment l'élimination des gaspillages, l'amélioration des délais en étant au plus près du « juste-à-temps », l'amélioration de la qualité, de la productivité ou des processus, ou encore une augmentation de la qualité de travail. De nombreux employés étant concernés, comme dans tout projet il est primordial d'impliquer les acteurs dans les projets en expliquant les objectifs de manière claire. (Annexe 4)

L'instauration de cet état d'esprit demande beaucoup d'énergie à une entreprise car il faut ici encore que les employés se sentent vraiment concernés par la situation. Ce système Kaizen comprend différents outils tels que la roue de Deming ou le 5S.

La roue de Deming



Figure 10 : Roue de Deming – Source : Certification QSE

Il s'agit d'un outil permettant de s'inscrire durablement dans une logique d'amélioration continue par le biais de 4 phases dépendantes toutes aussi importantes les unes que les autres.

Afin d'assurer la pérennité de l'activité mise en place il faut que ces 4 étapes soient répétées de manière continue. C'est un des piliers de la démarche qualité. Cela permet de vérifier que chaque étape est correctement réalisée par l'enchaînement avec l'étape suivante.

Ce cycle PDCA²⁶ correspond à :

- Plan : Il s'agit de la définition des objectifs à atteindre avec les échéances et enjeux. Ici différentes techniques d'identification d'amélioration pourront être utilisées (QQOQCCP, Diagramme de Pareto, Diagramme d'Ishikawa, la méthode des 5 Pourquoi etc...)
- Do : il s'agit de la réalisation en elle-même de l'action
- Check : il s'agit de la comparaison des résultats du « Plan » et des résultats de « Do ». Cette étape est purement qualitative est basée sur des faits objectifs, d'où l'importance de les avoir prédéfinis dans la première phase car plus ils seront détaillés plus la comparaison sera efficace et ce contrôle qualité pertinent.
- Act pour Réagir : l'idée ici est de réfléchir à commencer encore à améliorer ce qui vient d'être mis en place. Il s'agit de trouver une nouvelle idée à instaurer pour ensuite repasser à la phase « Plan » et ainsi de suite. Il faut reprendre le processus général pour pouvoir l'améliorer au mieux.

L'étape plan amènera alors un nouveau projet. Il s'agit réellement d'un processus continu, innovant, performant avec un système qualité qui lui est directement intégré.

Evidemment, toutes les réglementations et normes qualités liées aux médicaments priment sur la mise en place de chaque projet.

Le 5S



Figure 11 : 5S – Source : 5Stoday

Il s'agit d'une méthode issue de l'industrie automobile visant à :

- Diminuer les couts
- Augmenter la qualité
- Augmenter la productivité
- Augmenter la satisfaction des employés
- Améliorer l'environnement de travail

Et donc améliorer la performance.

Ce concept part du principe que pour qu'un travail soit réalisé de manière efficace, performante et qualitative, il faut que l'environnement de travail lui-même soit propre et ordonné.

Cette méthode est basée sur 5 actions en lien avec le rangement de l'espace de travail :

- Sort / Trier

L'objectif est de trier les outils de travail selon les fréquences d'utilisation par exemple. Cela permet de supprimer l'inutile s'il en existe, qui pourrait faire perdre du temps ou faire faire des erreurs.

- Set In Order / Ranger

Cela permet d'optimiser l'espace et de limiter par la suite les déplacements physiques.

- Shine / Nettoyer

- Standardize / Standardiser / Ordonner

L'objectif ici est qu'une personne dont ce n'est pas le poste de travail puisse se repérer dessus si besoin. Il faut que les documents, outils etc soient rangés de sorte à atteindre un standard idéal.

- Sustain / Appliquer de la rigueur

Il s'agit de suivre les 4 étapes précédentes de manière continue et de poursuivre la progression.

Le toyotisme est une forme d'organisation du travail qui consiste à réduire les coûts de production, éviter la surproduction, diminuer les délais et produire la meilleure qualité possible. ²³

Cette méthode, également appelée méthode Ohno, est une référence dans le domaine de l'amélioration continue.

5 conditions doivent être respectées afin de pouvoir mettre en place cette méthode :

- Le Zéro Délai : le « juste-à-temps »

- Le Zéro Stock : éviter les surproductions

- Le Zéro Papier : Kanban pourra être mis en place
- Le Zéro Défaut : les produits ne doivent pas entacher la satisfaction du client
- Le Zéro Panne : la mise en place des entretiens des machines doit suffire à éviter des pannes de machines.

Il s'agit ici d'un idéal qui est souvent mis en place dans les industries pharmaceutiques mais où toutes les conditions ne peuvent pas toujours être respectées (le délai n'est pas toujours envisageable) mais elles pourront s'inspirer de ce modèle pour être au plus près de cela.

Ces outils ne sont évidemment pas les seuls outils d'amélioration continue mais sont des outils pouvant être mis en place pour toute démarche de Lean Management.

c) Les résultats

Les résultats de l'optimisation se basent évidemment sur la performance générée et les économies engendrées.

La performance se mesure par le biais de différents critères qualitatifs ou quantitatifs. Elle est déterminée en fonction d'objectifs préalablement définis.

La performance de la production permet d'illustrer l'efficacité de la production selon les objectifs fixés par l'entreprise. De nombreux facteurs vont être comparés afin d'aboutir à un bilan sur la performance de la production.

Le but est de voir si tous les objectifs ont été respectés afin d'en fixer de nouveaux. Ces objectifs sont majoritaires sur des indicateurs de performance, appelés KPI.

Une production performante est une production qui répond aux critères de Coûts, Qualité et Délais.

Evidemment, si les objectifs de performance ne sont pas respectés avec, par exemple, un taux de gaspillage supérieur, cela engendrera des surcoûts. Cela signifie que toute dérive peut mener à des sur-dépenses de la même manière que chaque étape optimisée mènera à des coûts inférieurs.

Pour exemple, si la productivité est augmentée et que les lots sont libérés plus rapidement, cela permettra de produire plus pour délivrer plus.

Les indicateurs de performance sont à la fois un outil de mesure, un outil de suivi et un outil d'aide à la prise de décision pour une entreprise.

Ils sont utilisés à différentes échelles, micro et macroscopiques permettant in fine de connaître la situation d'un produit ou de l'entreprise elle-même.

Concrètement, ils permettent l'alignement entre la stratégie de l'entreprise et l'opérationnel.

Dans sa stratégie d'optimisation des couts, l'entreprise met en place des KPI pour suivre son projet, il est courant d'utiliser la méthode SMART²⁵ pour le choix de l'indicateur :

Spécifique : il doit convenir à l'activité de manière quasiment exhaustive. Plus l'indicateur sera proche de l'exclusivité pour la tâche en question, plus il sera facile de faire le lien entre l'activité et l'indicateur et donc plus il sera simple de mettre en œuvre les moyens capables d'accéder au résultat souhaité.

Mesurable : un indicateur de performance doit pouvoir être mesuré de manière objective pour apporter une réelle information sur l'activité et permettre de la suivre, prendre des décisions, l'évaluer etc...

Atteignable et Réaliste : les indicateurs de performance sont très souvent utilisés pour fixer des objectifs. Il faut bien-sûr que ces objectifs soient atteignables et déterminés sur de vrais critères.

Temporellement : lorsque l'on fixe un objectif sur un KPI il est important d'y inclure si possible une notion temporelle.

Ces standards, KPI, permettent de prendre une décision, fixer les futurs objectifs et trancher quant à la performance ou non de l'activité.

Pour appréhender les gaspillages il existe des indicateurs visant à identifier les écarts entre ce qui est produit et ce qui aurait dû être produit avec les ressources attribuées. Ces pertes représentent le potentiel de progrès réalisable sur le processus en termes de diminution des coûts.

Toutes ces méthodes permettent, par un investissement relativement minime de générer des diminutions des couts. Cela peut passer par une augmentation des rendements par exemple qui entrainera moins de coûts de matières premières et de ressources humaines.

2) Le stockage et la distribution

Le stockage représente une grande source de dépenses. Il y a le stockage des matières premières, le stockage des produits finis et le stockage des lots d'expédition.

Les équipes de la supply chain et de prévisions des ventes jouent un rôle essentiel puisqu'elles doivent prévoir la demande pour estimer un stock minimum et maximum à avoir pour éviter les ruptures de stocks ou les surstockages. Ces stocks sont obligatoires et réglementés ainsi les industriels doivent s'assurer de les respecter malgré bien-sûr les dépenses qu'ils leurs incombent.

Il en est de même pour la distribution qui constitue un poste majeur de dépenses pour les laboratoires.

3) La qualité

La qualité d'un produit est étroitement liée à la qualité de l'organisation de l'entreprise. Elle permet de donner une image de la qualité managériale et de la gestion des coûts de l'industrie.

L'un des risques principaux est de faire de la sur-qualité, surtout dans ce secteur pharmaceutique qui a pour ordre de respecter certaines normes qualité et préféreront parfois en faire trop plutôt que de prendre le risque de perdre le produit. Or, qui dit sur-qualité, dit sur-analyse, sur-contrôle et donc sur-coûts. Cela est donc contre-productif. L'objectif est la conformité ce qui n'est pas proportionnel à la qualité.

La production en « juste-à-temps », soit la méthode du KANBAN est un moyen d'optimiser la qualité via l'optimisation des stocks. Elle suit le principe de la production à flux tendus. Il s'agit ici de l'un des exemples de limites pour la sous-traitance où le flux tendu est plus difficile à respecter dans la mesure où il est un intermédiaire supplémentaire. Les coûts de stockage peuvent très peu être réduits car les conditions de transports sont prédéfinies, et d'ailleurs très souvent optimisées pour qu'il y en ait le moins possible.

La méthodologie Kanban, « Etiquette » en Français vise à diminuer les coûts, limiter les stocks, optimiser la qualité et diminuer les délais. Il s'agit d'un système de carte illustrant un moment précis de la demande du client indiquant précisément la tâche à réaliser, les tâches déjà réalisées et celles restantes. Il est à la fois support et véhicule des informations entre 2 activités. Cela permet bien de travailler en just-in-time, limiter les gaspillages et les stocks et détecter d'éventuels produits défectueux.

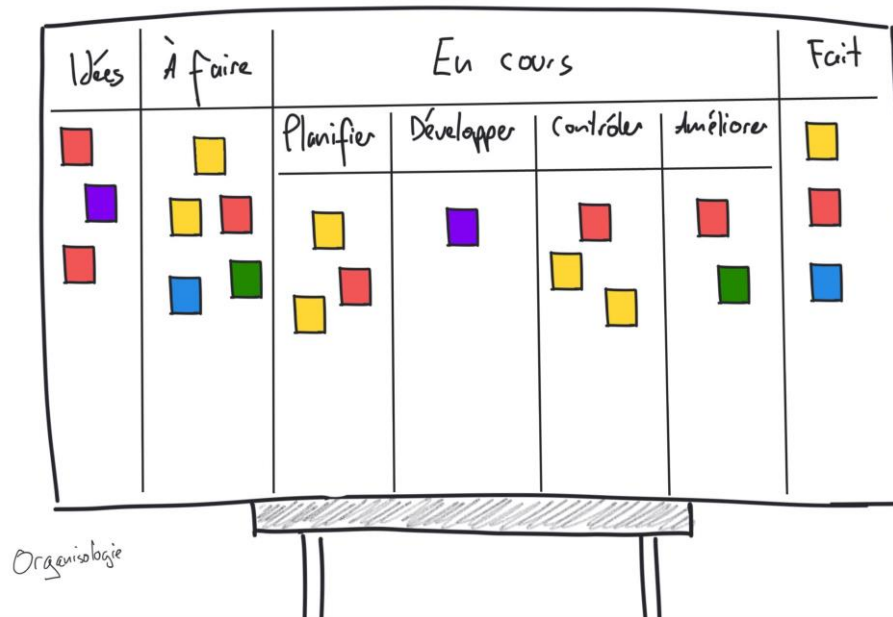


Figure 12 : Méthode Kanban – Source : *Organisologie*

Il faut faire très attention à ne pas confondre la productivité ou la performance avec la rapidité.

Quelle que soit la contrainte de délai donnée, la qualité primera toujours sur le produit. Elle restera toujours la principale limite à une optimisation. Des problèmes de qualité entraineront la destruction des lots et donc des surcoûts de production dans le meilleur des cas puisque le plus grand risque est de mettre à disposition du patient un produit de mauvaise qualité.

4) Cas de la sous-traitance de la production

Longtemps utilisée comme solution de dépannage, la sous-traitance pharmaceutique occupe aujourd'hui largement une place stratégique dans le marché pharmaceutique.

On compte 12500 emplois de sous-traitance de production pharmaceutique (pour 44000 emplois en production pharmaceutique) soit 28% de l'emploi industriel (confondant les façonniers, la chimie fine, les vaccins et la formulation des laboratoires).²⁴

Les usines de façonnage représentent 34% du plateau de l'industrie pharmaceutique en France.

La sous-traitance répond à différents problèmes auxquelles les entreprises peuvent faire face tels que l'insuffisance de capacité, la fabrication de forme galénique complexe nécessitant des technologies de pointe et onéreuses avec du personnel qualifié. Ou encore elle peut être envisagée pour des médicaments à petite échelle pour lesquels il faudrait alors réserver une chaîne de production, ce qui en terme de volumes ne serait pas forcément intéressant pour l'industriel.¹⁸

Ces sous-traitants auront eux pour objectifs d'optimiser chaque étape des procédés et de garantir la haute technicité des productions.

Le recours à la sous-traitance permet de limiter les frais de réorganisation des sites industriels et apporte une forte valeur ajoutée lorsque cela est nécessaire. Et cela peut souvent être le cas puisque nous sommes dans un marché innovant.

C'est aussi la possibilité d'économiser en termes financiers sur la production elle-même, des savoir-faire spécifiques des sous-traitants.

Les façonniers apportent aussi bien les savoir faire que les infrastructures ce qui réduit d'autant les coûts en termes d'équipements, de qualification des personnels et établissements de production.

Faire appel à ces sous-traitants permet également aux laboratoires de mieux répartir les productions au niveau géographique.

Malgré de forts mouvements d'externalisation qui ont pu être observés, il s'agit là d'un levier. En effet, pouvoir localement gérer sa production permet d'optimiser ses stocks qui sont des coûts importants, d'optimiser la distribution et d'éviter les ruptures de stocks qui représentent un fort enjeu dans le secteur du médicament.

La sous-traitance permet également de répondre à une demande accrue, en cas de produit à forte saisonnalité par exemple (grippe, gastro, etc.)

Cette sous-traitance peut donc se faire au niveau national, mais elle peut également se faire au niveau international.

L'Inde par exemple est un très grand pays façonnier. On y produirait 30% du paracétamol mondial. Ils sont les leaders en production de pilules contraceptives, de vaccins et de génériques. On y retrouve comme précédemment des raisons d'expertises et d'espace à cette délocalisation. Mais ici la raison principale est le coût de la main-d'œuvre de production qui permettrait une économie d'échelle de 15 à 20% moins chère qu'une production Française.

IV) Cas des génériques

La production de médicament génériques répond aux mêmes normes d'exigence que tous les autres médicaments (contrôles, délivrance d'une autorisation de mise sur le marché, engagements « qualité » des laboratoires, etc.).

Ce marché représente des enjeux très importants. Il s'agit pour eux d'assurer un accès large des médicaments aux patients mais aussi de préserver les finances de l'assurance maladie, tout en valorisant les inventions des laboratoires.³⁰

Les médicaments génériques permettent de réaliser de très conséquentes économies à la Sécurité Sociale aujourd'hui et ces dernières années : selon le Gemme, 27 Millions d'Euros en 2000 et surtout 3,2 Milliards d'Euros en 2018.

Les brevets de nombreuses molécules pour des pathologies aux traitements onéreux tombent dans le domaine public ce qui est très favorable au développement des génériques.

Plus d'une boîte sur trois vendue est un médicament générique en France aujourd'hui, cela représente alors un taux de substitution dans le répertoire de 80%.

Le prix du générique est fixé à -60% du prix du princeps qui diminuera également de 20% au moment de la commercialisation du générique. Puis 18 ou 24 mois après, le prix du générique et du princeps devra baisser de respectivement 7 et 12,5% pour atteindre un tarif égal au bout de 36 mois.¹²

Prix du médicament générique vs médicament princeps en France

Source : Annexe 2 de l'accord-cadre du 31/12/2015 signé entre le CEPS et le Leem

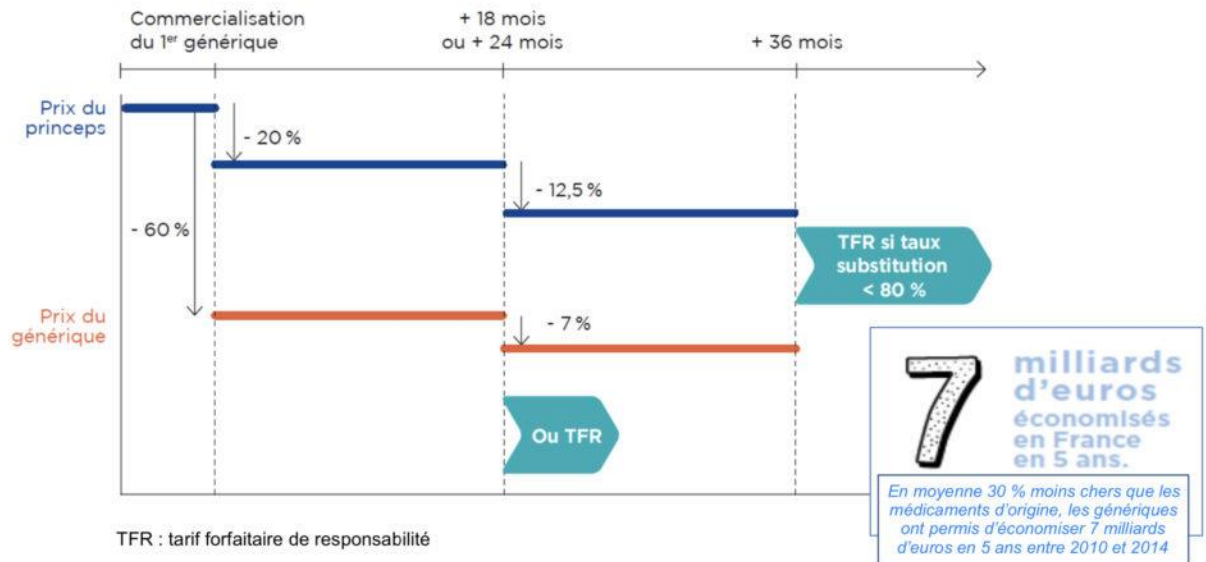


Figure 13 : Prix générique vs prix princeps – Source : accord cadre LEEM-CEPS

Cela impose d'autant plus aux laboratoires princeps de rentabiliser leurs investissements initiaux avant la perte de leur brevet où les bénéfices seront très largement impactés.

En 2019, le CA du répertoire génériques représente 5,2 Milliards de CA (3,6 pour les génériques contre 1,6 pour les princeps)

Concernant la production des génériques, la France n'est pas bien positionnée. En effet les génériqueurs vont plus facilement produire dans d'autre pays malgré une faible différence de coût. Cela s'expliquerait surtout pour les contraintes réglementaires et juridiques.

Depuis le 1^{er} Janvier 2020 une nouvelle réglementation encadre les prescriptions rendant plus difficile au pharmacien de délivrer un médicament princeps lorsque le générique existe.

Il s'agit de l'article 66. du code de la Santé Publique qui accélère l'accès au générique puisque désormais, si un patient souhaite recevoir son princeps à la place d'un générique il

devra alors régler la différence. Seules 3 exceptions limitent cette règle (médicament à marge thérapeutique étroite, enfant de moins de 6 ans et patient avec contre-indication).

Nous avons alors pu observer un réel impact de cet article où les génériques arrivent bien plus vite et de manière plus agressive.

A titre d'exemple, quand un médicament générique pouvait perdre 80% de sa part de marché avant 2020, il peut alors en perdre 95% aujourd'hui.

Cela représente une énorme économie pour la Sécurité Sociale puisqu'en 2018 3,2 Milliards d'euros ont été économisés par l'assurance maladie grâce aux génériques et plus de 20 Milliards depuis 2000.

Du côté du laboratoire princeps il est alors primordial d'optimiser les couts liés au médicament générique car les revenus sont amplement inférieurs.

Du côté du laboratoire génériqueur, il est indispensable de miser sur une stratégie de volume et une optimisation poussée de la production pour limiter les coûts.

V) Les contraintes et limites de ces optimisations

Ce besoin permanent d'augmenter les bénéfices des industriels n'est pas sans conséquences.

En effet la quête permanente d'un prix toujours plus élevé ou de coûts toujours plus faibles peuvent dans certains cas mener à des situations où l'industriel manque de répondre à sa mission principale : répondre aux besoins des patients. Evidemment ce ne sont pas des associations à but non lucratif, mais leur devoir reste et restera de jouer un rôle majeur dans la santé.

Malheureusement, il est arrivé à plusieurs reprises que cette nécessité d'augmenter les bénéfices atteigne ses limites.

1) Exemple des négociations de prix du Zolgensma® ou du Kaftrio®

Ces deux exemples (parmi d'autres) ont pour objectif de montrer la fine frontière entre l'éthique, la réponse aux besoins des patients et les retours financiers pour l'entreprise.

Comme pour de très nombreux traitements en France, la négociation des prix de ces médicaments n'est pas évidente.

Zolgensma® est un médicament de thérapie génique innovant utilisé pour le traitement de l'amyotrophie spinale infantile que Novartis a acheté en 2018 à une start-up. Mais il s'agit également du médicament le plus cher au monde. En effet, pour ce traitement à prise unique, le laboratoire réclame 2 millions de Dollars. Ce montant n'est pas demandé au hasard par Novartis qui argue du fait que son traitement coûterait toujours moins cher que 10 ans de traitement par son « concurrent » Spinraza®.

Aux Etats-Unis, premier pays à avoir obtenu l'AMM, des levées de fonds ont dû être lancées pour pouvoir permettre à des bébés d'accéder à ce traitement. En France, les autorités ont autorisé une ATU de cohorte en Mai 2020 et donc l'accès à ce traitement dans des conditions limitées. ²¹

Certaines analyses financières prévoient un CA de près de 2 Milliards de Dollars à fin 2022 pour ce médicament.

Il s'agit ici d'une affaire très délicate puisque basée sur un besoin médical vital et existant d'un côté et d'un laboratoire possédant un traitement à l'efficacité prouvée, avec une réelle avancée sur la pathologie de l'autre côté.

Nous pouvons également prendre l'exemple du Kaftrio®. Ce médicament représente une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose c'est pourquoi le laboratoire Vertex en demandait un prix très élevé aux autorités. Ce sont notamment les demandes massives des associations et des médecins qui ont rendu la commercialisation et le remboursement du médicament en France possibles et plus rapidement. L'AMM a été acceptée en Août 2020 et de nombreux pays d'Europe en bénéficiaient mais pas encore la France. Ce n'est qu'en juillet 2021 que le médicament a pu être commercialisé en France.

Ces deux exemples ouvrent le débat de la place du laboratoire dans les négociations de prix puisque c'est lui qui détient le produit. Et ici nous ne parlons pas de prix basés sur les coûts de production notamment mais bien d'enjeux innovants plus stratégiques et moins mesurables. Mais cela ouvre surtout la discussion sur la quête de l'optimisation des bénéfices des laboratoires qui passent non seulement par l'optimisation des coûts mais aussi lorsque cela n'est plus suffisant, par l'augmentation de son CA via un prix plus élevé.

2) L'impact écologique des délocalisations

La délocalisation des usines de production est un levier d'optimisation des coûts de production pour les industriels.

Même si les normes de qualité de fabrication sont évidemment les mêmes qu'en France, les normes environnementales ne sont malheureusement pas les mêmes partout.

Cela est un dommage collatéral fort regrettable puisque de nombreuses conséquences sont déjà analysables. On peut déjà constater dans certains pays des impacts au niveau de la pollution de l'air, de l'eau et des terres liés notamment aux rejets de ces usines.

Les habitants et travailleurs de ces régions sont très impactés par ces effets.

Par exemple, la région de Hyderabad en Inde, qui est un hub pharmaceutique majeur connaît une prolifération importante de « super microbes et super bactéries ».

Les habitants luttent désormais à l'installation de nouvelles structures dans cette région. Il s'agit d'une grande limite de l'optimisation des coûts par le biais de la délocalisation.

3) Les pénuries

En vingt ans, les pénuries et ruptures de stocks ont été multipliées par vingt en Europe.

Comme expliqué précédemment, la rentabilité d'un médicament évolue au cours de son cycle de vie. Une fois que le brevet est tombé, la rentabilité est moindre, cela est lié aux baisses de prix appliquées ainsi qu'à l'arrivée éventuelle de concurrents.

Il peut alors arriver que les laboratoires princeps fassent le choix de privilégier leurs molécules innovantes (et plus rentables) au détriment des médicaments plus anciens mais cela est très réglementé puisque les laboratoires doivent alerter les autorités.

De plus, le choix d'une sous-traitance à l'étranger peut aussi mener à d'importantes pénuries.

En effet de très nombreux Principes Actifs sont fabriqués notamment en Inde, en Chine, au Brésil ou encore en Afrique du Sud. La pandémie du Covid à justement révélé la grande limite de cette externalisation puisque la dépendance à ces productions a mené à des pénuries de médicaments partout en Europe. La France serait dépendante à 80% voire 85% de la production à l'étranger pour approvisionner les pharmacies Françaises (contre 20% il y a 30 ans).^{19 20}

Il semblerait que la crise du Covid ait entraîné une prise de conscience menant à un nouvel élan de relocalisation des usines. La lutte contre les ruptures de stocks est d'avantage devenue un enjeu de Santé Publique avec un point stratégique « renforcer les capacités de production sur le territoire ». Le plan de relance créé par le gouvernement inclut donc les industries pharmaceutiques pour les relocalisations et l'innovation avec une aide financière.

Il s'agit là d'une nouvelle étape qui demandera beaucoup d'adaptation, d'organisation et d'optimisations aux industriels.

Conclusion

Dans ce contexte très compétitif et réglementé, les industriels doivent faire face à de nombreux défis pour maintenir leur position et leur performance.

Tous ces défis les poussent à se réinventer continuellement et à rester innovants. Cependant les risques associés doivent toujours être estimés afin que l'ensemble des conséquences soient envisagées.

Ces optimisations connaissent donc certaines limites mais sont le meilleur levier pour continuer de se développer. Toutes les réglementations qui existent sont gage de qualité pour les Français donc bien qu'elles puissent parfois représenter des contraintes pour les groupes, elles ne doivent en aucun cas être contournées.

Laboratoires Princeps, génériqueurs et autorités de santé doivent alors travailler en bonne harmonie pour que l'ensemble des Français puissent bénéficier du bon médicament, au bon moment et de bonne qualité. Cela reste et restera la priorité de ces acteurs de santé. Toute optimisation des coûts doit être réfléchie et analysée pour s'assurer qu'elle ne déroge pas à une quelconque réglementation. Néanmoins, il ne faut pas oublier que les bénéfices des laboratoires restent la principale source de fonds investis en R&D, indispensable à l'avancée des traitements et aux innovations pharmaceutiques.

Les industriels subissent une forte pression et se doivent souvent de justifier leurs bénéfices élevés dans leur marché qui est le marché de la santé. En effet, ils servent la santé des Français mais ils n'en restent pas moins des entreprises à but lucratif nécessitant de faire des bénéfices pour pérenniser leur entreprise et les lancements des futurs médicaments.

Bibliographie

¹ Enjeux financiers du médicament, les éléments (Page consultée le 15/03/2022) - [Eléments intervenant dans la fixation du prix des médicaments \(pharmacomedicale.org\)](http://pharmacomedicale.org)

² Usine Nouvelle, La production, première variable de coût des médicaments (Page consultée le 15/03/2022) - [La production, première variable de coût des médicaments \(usinenouvelle.com\)](http://usinenouvelle.com)

³ ONDAM (Page consultée le 15/03/2022) - [L'objectif national des dépenses d'assurance maladie \(ONDAM\) \(securite-sociale.fr\)](http://securite-sociale.fr)

³ L'industrie Pharmaceutique (Page consultée le 20/03/2022) - <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo079.htm>

⁴ Enjeux financiers du médicament, les défis (Page consultée le 24/03/2022) - <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/enjeux-financiers-du-medicament/98-les-defis-pour-l-industrie-pharmaceutique/127-les-defis-pour-l-industrie-pharmaceutique>

⁵ Enjeux financiers du médicament, les modalités (Page consultée le 24/03/2022) - <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/enjeux-financiers-du-medicament/93-modalites-de-fixation-du-prix/132-modalites-de-fixation-du-prix>

⁶ Solidarités Santé Gouv, La fixation des prix et du taux de remboursement (Page consultée le 8/05/2022) - <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>

⁷ HAS, Le Service Médical Rendu et L'Amélioration du Service Médical Rendu (Page consultée le 8/05/2022) - https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-smr

⁸ Les dépenses de R&D (Page consultée le 12/05/2022) - [Les dépenses de R&D représentent 9,8% du chiffre d'affaires des entreprises du médicament | Leem](#)

⁹ LEEM, Contexte économique 2020-2021 (Page consultée le 12/05/2022) -

<https://www.leem.org/sites/default/files/2021-10/BilanEco2021.pdf>

¹⁰ LEEM, Bilan économique Edition 2020 (Page consultée le 25/05/2022) -

https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc_0.pdf

¹¹ Droit pharmaceutique : La Publicité (Page consultée le 25/05/2022) -

<https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/droit-pharmaceutique-la-publicite>

¹² LEEM, les prix des médicaments remboursables sont parmi les derniers prix industriels à être encore administrés en France (Page consultée le 25/05/2022) - [Prix, résultats et fiscalité des entreprises | Leem](#)

¹³ Séverin Muller, L'industrie pharmaceutique et l'Etat dans « Savoir/Agir » (2011) (Page consultée le 02/06/2022) - <https://www.cairn.info/revue-savoir-agir-2011-2-page-37.htm>

¹⁴ Xavier Deroy, le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation dans « Revue Française de Gestion » (2008) (Page consultée le 02/06/2022) - [Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation | Cairn.info](#)

¹⁵ LEEM, Economie, Innovation & Santé : Recherche et Développement (Page consultée le 20/01/2022) - [Recherche et développement | Leem](#)

¹⁶ Coûts moyens de R&D (Page consultée le 02/06/2022) - [Coûts moyens de R&D des entreprises pharmaceutiques - ThePressFree](#)

¹⁷ Philippe Gorry, L'innovation dans le secteur pharmaceutique (Page consultée le 05/07/2022) - [L'innovation dans le secteur pharmaceutique | Canal U \(canal-u.tv\)](#)

¹⁸ La sous-traitance pharmaceutique (Page consultée le 05/07/2022) - [CDMO : la sous-traitance pharmaceutique - Lifesciences - PersuadersRH](#)

¹⁹ Enquête sur les pénuries de médicaments en France (Page consultée le 12/08/2022) - [Arte enquête sur les pénuries de médicaments en France : comment et pourquoi est-ce possible ? \(lefigaro.fr\)](#)

²⁰ LEEM, Tensions et risque de ruptures des médicaments, L'urgence de la sécurisation des approvisionnements (Page consultée le 12/08/2022) - <https://www.leem.org/sites/default/files/2021-09/Leem-%20DP%20-penurie%20juillet%202021.pdf>

²¹ Zolgensma (Page consultée le 12/08/2022) - [Prescrire - Tous les articles en Une "Zolgensma" : le médicament de tous les excès", 1er décembre 2019](#)

²² Instaurer la culture de l'amélioration continue (Page consultée le 12/08/2022) - <https://blog.kostango.com/instaurer-culture-amelioration-continue/>

²³ Le Toyotisme (Page consultée le 20/01/2022) - <https://www.henryford.fr/fordisme/toyotisme/>

²⁴ Henry Bakis, La sous-traitance dans l'industrie (Page consultée le 12/08/2022) - https://www.persee.fr/doc/geo_0003-4010_1975_num_84_463_19814

²⁵ Comment choisir un objectif SMART (Page consultée le 20/01/2022) - <https://www.piloter.org/mesurer/tableaudebord/choisir-objectif-smart.htm>

²⁶ Roue de Deming (Page consultée le 20/01/2022) - <https://www.certification-gse.com/cycle-pdca-rode-deming/https://www.5stoday.com/what-is-5s/>

²⁷ « La politique du médicament en France » (p.11) Septembre 2021 – IRDES (Page consultée le 12/11/2022)

²⁸ « Visite médicale : certification de l'activité promotionnelle » Article HAS mis en ligne le 14/07/2022 (Page consultée le 12/11/2022)

²⁹ «The benefits of lean manufacturing, what lean thinking has to offer the process industries», T. Melton 2005 (Page consultée le 12/11/2022)

³⁰ « Cost of generic drug development and approval», submitted by:Eastern research group, inc. Dec. 2021 (Page consultée le 12/11/2022)

Annexes

Annexe 1 : Fixation du taux de remboursement du médicament (Source : HAS)

En pratique : quelle proportion de SMR et d'ASMR chaque année ?



☐ **2017** : 53 nouveaux médicaments

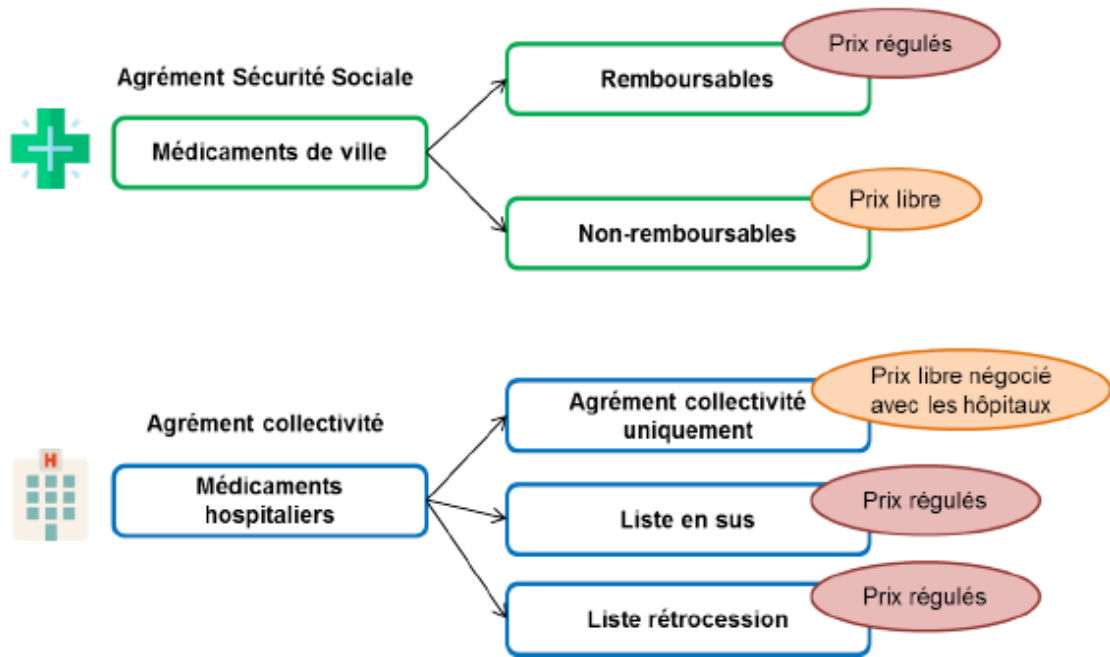
☐ **Intérêt clinique**

- SMR suffisant
 - SMR modéré
 - SMR faible
 - SMR insuffisant
- 85 %
15 %

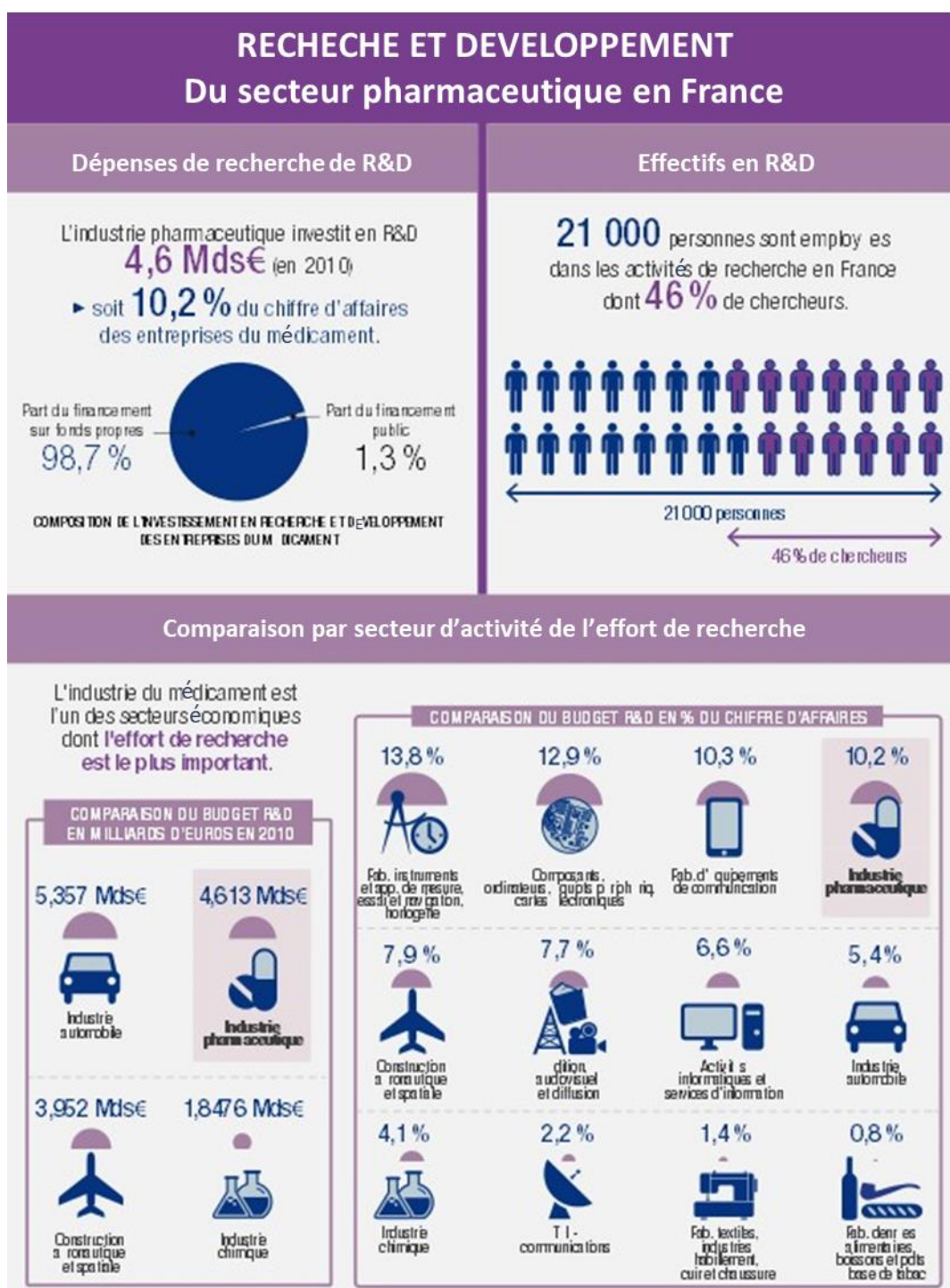
☐ **Progrès thérapeutique**

- ASMR I 0 à 2 / an
- ASMR II 2 à 3 / an
- ASMR III ≈ 12 / an
- ASMR IV ≈ 20 / an

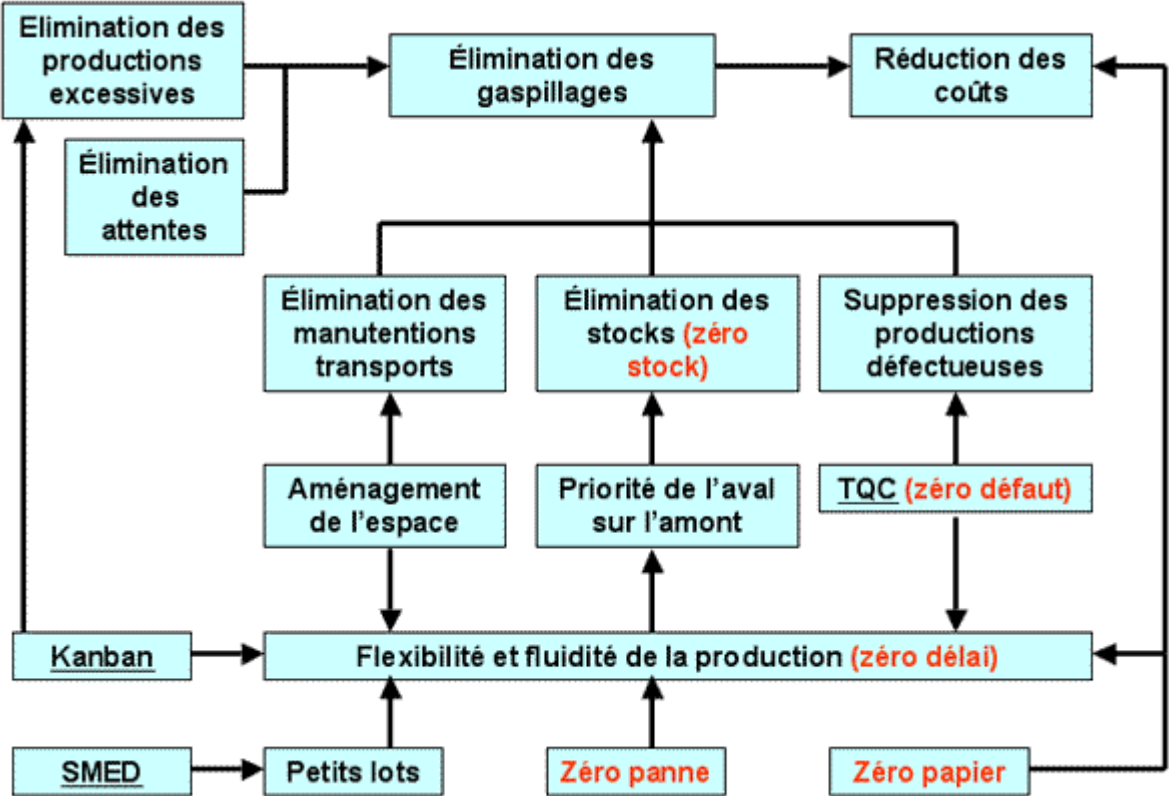
Annexe 2 : Mode de remboursement des médicaments (Source : LEEM)



Annexe 3 : Un processus parmi les secteurs les plus onéreux



Annexe 4 : Tout savoir sur le Toyotisme (Source : Site Henry Ford)



Annexe 5 : Les 5S (Source : Raed Thebti)

Japonnais	Français	Les actions
Seiri	Débarrasser	L'idée est de se débarrasser du superflu. Ce qui n'est pas utilisé régulièrement est rangé, voire jeté.
Seiton	Ranger	Concevoir un espace de travail efficace où chaque chose a une place bien définie facilitant son utilisation.
Seiso	Nettoyer	La propreté est un élément important du principe. Le nettoyage permet d'éviter des dysfonctionnements pour ce qui concerne les biens de production, sécurise les lieux et rend le cadre de travail sain.
Seiketsu	Maintenir l'ordre	Une fois que tout est trié, rangé et nettoyé, il convient de maintenir ce nouvel ordre.
Shitsuke	Etre rigoureux	Cette méthode n'est efficace que si ses préceptes illustrés par les 4S précédents sont respectés. C'est le sens de ce 5ème S.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Tarditi
Prénom : Blanche

Titre de la thèse : Optimisation des coûts des médicaments dans l'Industrie Pharmaceutique : enjeux, contraintes et limites

Mots-clés :

Marché pharmaceutique, prix du médicament, optimisation des coûts, Recherche & Développement, production, amélioration continue, génériques, contraintes, limites, marketing, autorités de santé, innovation, SMR / ASMR

Résumé :

Dans un contexte de mondialisation et aujourd'hui de relocalisation des sociétés, avec de plus en plus de contrôles et de compétitivité, les entreprises du médicament doivent alors s'améliorer et innover toujours plus pour optimiser leurs coûts et donc leurs revenus. L'industrie pharmaceutique subit de nombreux changements depuis quelques années tels qu'un ralentissement de la productivité, la fin des brevets pour un grand nombre de molécules ou encore la pression concernant la négociation des prix des médicaments. Cela résulte en grande partie de l'augmentation de certains coûts en R&D, production ou qualité et à cette concurrence toujours plus forte avec le développement des génériques notamment. Afin de rester compétitifs, les industries sont donc forcées de réfléchir à des pistes d'optimisation de leurs coûts de manière continue et pérenne qui peuvent évidemment connaître des contraintes et des limites.

Membres du jury :

Président : Dr. Youness KARROUT, Maître de Conférences, Pharmacien- HDR, Pharmacotechnie Industrielle, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

Assesseur(s) : Dr. Frank PIVA, Maître de Conférences, Pharmacien, Biochimie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur Roman ORAL, Docteur en Pharmacie, Assurance Qualité Opérationnelle, Merck Group.