

Louvain School of Management

**Autonomie stratégique ouverte de l'Union
Européenne : Analyse de l'impact de la
Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe sur la
viabilité d'une stratégie de relocalisation de
l'industrie pharmaceutique européenne**

Auteur : Nathan De Smet
Promoteur : Bernard Paque
Année académique 2022-2023
Travail de fin d'études (TFE) en vue d'obtenir le titre de Master 120 en
sciences de gestion, à finalité spécialisée
Horaire de jour

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon promoteur, Mr. Bernard Paque, pour ses conseils pertinents qui ont contribué à la structure de mon mémoire et à l'organisation de mon travail de recherche.

Je remercie également Mme. Maggie Saykali pour sa disponibilité et pour m'avoir partagé son expertise au cours de notre entretien.

Enfin, je souhaite exprimer ma reconnaissance envers mon entourage qui m'a soutenu tout au long de mes études.

Résumé

La vulnérabilité croissante de la chaîne de valeur pharmaceutique est un facteur identifié depuis plusieurs années comme l'une des causes majeures de pénuries de produits pharmaceutiques en Europe.

Cette fragilité découle principalement d'une fragmentation extrême des chaînes de valeur et d'une dépendance accrue envers un nombre limité de fournisseurs hautement concentrés géographiquement en Chine et en Inde. Une telle organisation de l'approvisionnement en produits pharmaceutiques prit forme dans une recherche d'optimisation des coûts et d'efficacité des opérations. Cependant, ces motivations économiques furent effectuées au détriment de la résilience des chaînes d'approvisionnement, les exposant dès lors à un risque accru de dysfonctionnements en cas de chocs systémiques.

La crise sanitaire du COVID-19 permit ainsi de mettre en lumière ces vulnérabilités et mena à l'adoption de mesures à l'échelle européenne pour accroître la sécurité d'approvisionnement en produits pharmaceutiques. La relocalisation de l'industrie pharmaceutique européenne est l'une des approches préconisées par de nombreuses parties prenantes afin de pallier les faiblesses existantes et contribuer à l'autonomie stratégique ouverte de l'Union Européenne.

Ce mémoire vise à évaluer la viabilité d'un tel changement de paradigme et l'impact que les politiques européennes comme la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe adoptée en novembre 2020 pourraient avoir sur l'implémentation d'un processus de *reshoring*.

Table des matières

Introduction.....	1
Contexte de recherche	1
Motivations.....	1
Méthodologie	2
1. Fonctionnement de l'industrie pharmaceutique	3
1.1 Evolution des segments de produits au sein de l'industrie pharmaceutique	3
1.1.1 Le médicament chimique.....	3
1.1.2 Le biomédicament ou médicament biologique	5
1.2 L'industrie pharmaceutique en chiffre.....	7
1.2.1 Répartition géographique des dépenses en produits pharmaceutiques	7
1.2.2 Facteurs de croissance de l'industrie pharmaceutique	8
1.2.3 Les biomédicaments : moteur majeur de croissance pour l'industrie pharmaceutique mondiale.....	8
1.2.4 Répartition géographique de la capacité d'innovation	9
1.3 Principales étapes de la chaîne de valeur du médicament :	10
1.3.1 Fabrication du médicament chimique	11
1.3.2 Distribution du médicament chimique	12
1.3.3 Spécificités liées à la chaîne de valeur du médicament biologique	12
2. Processus de délocalisation de l'industrie pharmaceutique.....	14
2.1 Essor de l'industrie pharmaceutique	14
2.2 Nouveaux défis pour l'industrie pharmaceutique.....	15
2.2.1 Renforcement de la réglementation du secteur.....	15
2.3 Réactions de l'industrie pharmaceutique	21
2.3.1 Financiarisation de l'industrie pharmaceutique.....	21
2.3.2 Evolution de l'organisation industrielle des entreprises pharmaceutiques	24
2.3.3 Émergence des CDMO	27
2.4 Délocalisation de la GVC de l'industrie pharmaceutique vers l'Asie	32
2.4.1 Pourquoi la Chine ?	32
2.4.2 Pourquoi l'Inde ?.....	45
2.4.3 Conclusion	60
3. État de l'industrie pharmaceutique européenne depuis la délocalisation vers l'Asie	61
3.1 Délocalisation de la production d'APIs.....	62
3.2 Concentration géographique des sources d'approvisionnement	63
3.3 Délocalisation et risque de pénurie de médicaments.....	65
4. La Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe	68
4.1 Pertinence du reshoring vis-à-vis des objectifs de la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe ..	69
4.2 Initiatives européennes complémentaires à la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe.....	71
4.3 Initiatives nationales complémentaires à la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe	73

4.4 Pertinence du <i>reshoring</i> pour les entreprises pharmaceutiques	74
4.4.1 Pourquoi relocaliser ?	75
4.4.2 Quels produits relocaliser ?	77
4.4.3 Rôle des nouvelles technologies dans la viabilité du <i>reshoring</i>	80
4.5 Mesures complémentaires au <i>reshoring</i>	86
5. Recommandations.....	90
6. Conclusion	94
7. Limites et futures recherches.....	96
8. Bibliographie.....	98
9. Annexes	112
Annexe 1 : Référence des illustrations incluses dans le mémoire	112
Schéma 1. Biosimilars and reference biopharmaceuticals development timeline.....	112
Schéma 2. The supply chain is the backbone of a pharma company.....	112
Schéma 3. How a finished drug is produced	112
Schéma 4. Trends in capitalized preclinical, clinical and total cost per approved new drug.....	113
Schéma 6. Overview of the CDMO value chain.....	114
Schéma 7. The European Health Union: Collaboration to improve EU crisis management and preparedness.....	114
Schéma 8. A conceptual fully integrated continuous manufacturing process. A typical batch manufacturing process for tablets is also presented for comparison	115
Annexe 2 : Retranscription de l'interview de Maggie Saykali, Directeur Biocides, chimie fine et résines au EFCG (groupe au sein du CEFIC), 15 décembre 2022	115

Liste d'abréviations

APIs : *Active Pharmaceutical Ingredients*

CDMO : *Contract Development & Manufacturing Organization*

CEP: Certificats de conformité à la pharmacopée

CM: *Continuous Manufacturing*

CRO: *Contract Research Organisations*

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

FDF: *Finished Dosage Form*

FIPCO: *Fully Integrated Pharmaceutical COmpany*

FIPNET: *Fully Integrated Pharmaceutical NETwork*

GMP: *Good Manufacturing Practices*

GVC : *Global Value Chain*

HERA: *European Health Emergency Preparedness and Response Authority*

HPAPI: *High-Potency API Manufacturing*

IDE : *Investissement Direct à l'Etranger*

KSM: *Key Starting Materials*

M&A: *Merge and Acquisition*

MGI: *McKinsey Global Institute*

NCEs: *New Chemical Entities*

OCDE : *Organisation de coopération et de développement économiques*

OMC: *Organisation Mondiale du Commerce*

PLI Scheme : *Production Linked Incentive Scheme*

R&D : Recherche et développement

RNC : Ressources Naturelles Critiques

TCAC : Taux de croissance annuel composé

TRIPS : L'accord de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC en français)

Glossaire

Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) : Substance pharmaceutique responsable de l'effet thérapeutique des médicaments sous forme finale

Big Pharma : Expression utilisée pour désigner l'industrie pharmaceutique mondiale de manière générale. Elle est principalement employée pour désigner les plus grandes firmes du secteur.

Biosimilaire : Un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence. Contrairement au médicament générique, le médicament biosimilaire n'est pas identique au médicament auquel il se réfère du fait de la variabilité naturelle des organismes vivants et de la complexité des processus de fabrication propre aux procédés biotechnologiques.

Blockbuster : terme employé dans l'industrie pharmaceutique pour désigner les médicaments dont les ventes sont très importantes, généralement supérieures à \$1 milliard.

Chaîne de valeur : terme popularisé par Michael Porter en 1985, et depuis communément employé pour désigner l'ensemble des activités de conception, de production, de commercialisation, de livraison et de soutien opérées par une entreprise pour obtenir son produit final. Ces étapes interconnectées ajoutent directement ou indirectement de la valeur au produit final et permettent dès lors à l'entreprise de se différencier de la concurrence selon la stratégie adoptée pour organiser la chaîne de valeur.

Contract Development & Manufacturing Organization (CDMO): Les CDMO offrent des services de développement et de fabrication, ou même de transport et de conditionnement de produits pharmaceutiques aux entreprises pharmaceutiques.

Contract Development & Manufacturing Organization: Les CDMO offrent leurs services aux entreprises pharmaceutiques pour sous-traiter une partie des activités de développement et de fabrication de produits pharmaceutiques. Les CDMO sont notamment actifs dans le développement et la fabrication de médicaments sous forme finale, ainsi que la production et le conditionnement d'API.

Contract Research Organisations : Entreprises qui soutiennent les firmes pharmaceutiques dans leurs processus de découverte de médicaments et de recherche (pré)clinique. Les

services des CRO incluent le recrutement de patients, la surveillance clinique, l'analyse, la biostatistique, la rédaction médicale et le conseil en affaires réglementaires.

Finished dosage form: Le médicament sous forme finale, ou forme galénique, est la forme sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament (comprimé, gélule, sirop, collyre, crème, solution injectable, etc.)

Good Manufacturing Practices (GMP) : Standards de fabrication prédéfinis par les autorités de santé et qui doivent être respectées par les acteurs du secteur pharmaceutique dans le cadre de la production de produits pharmaceutiques

High-Potency API Manufacturing (HPAPI) : Substances actives à haute puissance caractérisées par une valeur maximale d'exposition inférieure ou égale à $10\mu/m^3$. De manière plus générale, le terme HPAPI peut également définir un nouveau principe actif dont la puissance et la toxicité sont encore inconnues.

Investissement *greenfield* : Forme d'investissement direct à l'étranger (IDE) effectuée par une entreprise et caractérisée par la création de nouvelles infrastructures d'exploitation.

Médicament générique : Les médicaments "génériques" sont des médicaments pour lesquels la protection initiale par brevet du principe actif a expiré.

New Chemical Entities: Composés qui proviennent du processus de découverte de médicaments, qui ne sont pas une version ou un dérivé d'une substance existante étudiée/approuvée précédemment

Modèle OLI : Développé par l'économiste britannique John Harry Dunning, le modèle éclectique permet d'évaluer l'attrait d'une opération d'investissement direct à l'étranger (IDE) par une entreprise souhaitant se développer à l'international. Le modèle est également appelé « modèle OLI » en référence aux trois facteurs pris en compte, à savoir la possession d'avantages concurrentiels (*Ownership*), l'attractivité de la destination pour l'entreprise (*Location*), et l'internalisation des opérations réalisées dans le pays de destination (*Internalization*)

Reshoring : processus consistant à rapatrier les activités d'une industrie qui furent par le passé délocalisées. Une distinction peut être faite entre deux formes de *reshoring* que sont le *backshoring* et le *nearshoring*. La première forme consiste à ramener les activités délocalisées

dans le pays d'origine (chaîne de valeur domestique), tandis que la seconde vise à relocaliser ces activités dans la région d'origine (chaîne de valeur régionalisée).

Reverse engineering: décomposition des paramètres de formulation d'un produit pharmaceutique sous brevet, incluant notamment le processus de production, afin d'en développer une version générique

Time to market: correspond à la durée de développement et de construction d'une offre commerciale ou d'un produit. En clair, le temps de mise en marché. Plus ce délai est court, plus on dit d'une société qu'elle est agile. Il est intéressant de réduire au minimum ce délai pour devancer ses concurrents et augmenter sa rentabilité. Le *time to market* devient donc un enjeu stratégique majeur pour les entreprises.

Introduction

Contexte de recherche

La pandémie de COVID-19 et l'instabilité géopolitique croissante ont permis de mettre en lumière la fragilité des chaînes de valeur pharmaceutiques et les répercussions négatives qu'elle peut engendrer sur la sécurité d'approvisionnement en médicaments pour la population européenne. Depuis lors, la notion de résilience est au cœur des nouvelles stratégies des entreprises et pourrait mener à une réorganisation profonde des chaînes de valeur mondiales afin de pallier les vulnérabilités existantes au sein de réseaux complexes d'approvisionnement qui composent le secteur pharmaceutique.

Parmi les solutions préconisées, la relocalisation de la production de produits pharmaceutiques a connu un regain d'intérêt auprès des institutions européennes afin d'accroître l'autonomie stratégique ouverte de l'Union Européenne dans un secteur aussi crucial que celui de la santé. Ainsi, les récents chocs systémiques auxquels l'économie européenne fut confrontée pourraient à nouveau faire prévaloir les intérêts politiques sur les motivations économiques qui ont autrefois conduit à la délocalisation de nombreuses étapes de la chaîne de valeur pharmaceutique.

Motivations

L'influence des politiques économiques et industrielles sur la viabilité d'une relocalisation des chaînes de valeur est encore peu étudiée malgré un regain d'intérêt pour cette thématique depuis la crise sanitaire. Cependant, l'initiation d'un processus de *reshoring* dans le secteur pharmaceutique dépend fortement de préoccupations politiques telles que la sécurité d'approvisionnement ou l'autonomie stratégique afin d'accroître la viabilité économique d'un tel changement de paradigme.

Ce mémoire s'intéresse dès lors à l'impact que les mesures mises en œuvre au niveau européen pour accroître la résilience du secteur pharmaceutique pourraient avoir sur la relocalisation totale ou partielle des activités de la chaîne de valeur des médicaments. L'analyse portera plus précisément sur la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe adoptée en novembre 2020, et visant à faire évoluer la législation encadrant le secteur pharmaceutique pour lui permettre de prospérer, de devenir plus résilient et innovant, et ainsi mieux répondre aux besoins des patients à travers l'UE.

Méthodologie

Pour ce faire, il convient avant tout de réaliser une revue de la littérature existante sur l'évolution du secteur pharmaceutique européen afin d'identifier les principales catégories de produits le composant et mieux comprendre le fonctionnement de leur chaîne de valeur respectives. Le terme « chaîne de valeur » fut popularisé par Michael Porter en 1985, et est depuis communément employé pour désigner l'ensemble des activités de conception, de production, de commercialisation, de livraison et de soutien opérées par une entreprise pour obtenir son produit final (Porter, 1998, p.36). Ces étapes interconnectées ajoutent directement ou indirectement de la valeur au produit final et permettent dès lors à l'entreprise de se différencier de la concurrence selon la stratégie adoptée pour organiser la chaîne de valeur.

Notre travail de recherche permettra également d'analyser en profondeur le processus antérieur de délocalisation de l'industrie pharmaceutique européenne afin d'en déceler les causes, mais également les conséquences sur l'organisation actuelle des chaînes d'approvisionnement.

Sur base de cette revue scientifique, nous serons en mesure de déterminer les produits pharmaceutiques les plus vulnérables, les raisons de cette fragilité, et la pertinence d'une stratégie de *reshoring* afin de lutter contre les situations de dépendance qui se sont développées envers l'étranger. Etant donné que le texte législatif final de la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe est prévu pour mars 2023, ce mémoire propose une série de recommandations pouvant être mises en œuvre à l'échelle européenne pour accroître la résilience du secteur pharmaceutique tout en prenant en considération les points de vue des différentes parties prenantes.

1. Fonctionnement de l'industrie pharmaceutique

1.1 Evolution des segments de produits au sein de l'industrie pharmaceutique

Au cours du 19^e siècle, les avancées scientifiques dans le domaine de la pharmacologie, l'étude de l'action des médicaments sur l'organisme, et de la synthèse organique, branche de la chimie organique s'intéressant à la création de molécules organiques à la suite de réactions chimiques, servirent de fondation à l'avènement de l'ère moderne de l'industrie pharmaceutique telle que nous la connaissons aujourd'hui.

Cette période fut marquée par deux événements majeurs que sont tout d'abord l'évolution du rôle des apothicaires, qui s'impliquèrent alors dans la production à grande échelle de principes actifs, tandis que les entreprises chimiques s'établirent dans l'industrie pharmaceutique en tirant profit des découvertes en chimie organique pour tenter de trouver une application médicale à leurs produits (Nicolaou 2014, p.3 ; Taylor, 2015, pp. 1-33). Compte tenu des processus de synthèses chimiques sur lesquels leur fabrication repose, ces produits furent nommés médicaments *chimiques* et représentent encore aujourd'hui la majeure partie des médicaments mis sur le marché.

1.1.1 Le médicament chimique

Le marché des médicaments chimiques peut être séparé en trois catégories de produits distinctes :

Tout d'abord, les **médicaments d'origine** qui résultent d'un processus de R&D intense dans le but de découvrir une Nouvelle Entité Chimique (NCE) avec des vertus innovantes et potentiellement intéressantes pour les patients. Si les phases précliniques et cliniques aboutissent au développement d'un nouveau médicament et que celui-ci répond aux normes de qualité et de sécurité des agences réglementaires, le médicament d'origine peut alors être mis sur le marché en bénéficiant d'une situation de monopole jusqu'à l'expiration du brevet. Cependant, la protection octroyée par ce dernier entre en vigueur bien avant la commercialisation effective du médicament sous sa forme finale. En effet, le brevet pour le médicament est déposé dès la découverte de la [NCE](#), tandis que l'ensemble du processus de recherche et développement (R&D) peut durer jusqu'à 15 ans (Haakonsson, 2009), laissant uniquement 5 ans de monopole à l'entreprise pour amortir les coûts induits par le développement du produit si l'on se base sur la durée de brevet de 20 ans mentionnée dans l'accord de l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC) sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce, plus communément appelé « [TRIPS](#) ».

L'objectif des entreprises évoluant sur le segment des médicaments d'origine est de commercialiser des « *blockbusters* », terme utilisé par l'industrie pour qualifier les médicaments innovants dont les ventes mondiales excèdent le milliard de dollars. Pour ce faire, les laboratoires focalisent leurs efforts de R&D sur des besoins médicaux non-satisfaits et très répandus pour garantir une forte demande et un retour sur investissement. Cependant, les barrières à l'entrée sont considérables compte tenu du budget initial nécessaire et de l'incertitude de parvenir à développer un produit répondant aux exigences réglementaires.

Pour éviter ces barrières, certaines entreprises optent pour le second segment que sont les **médicaments génériques de haute qualité**. Ces produits sont chimiquement identiques aux médicaments d'origines auxquels ils se réfèrent. Ils contiennent les mêmes ingrédients actifs, procurent les mêmes bénéfices et sont distribués sous la même forme finale (FDF). Par conséquent, le médicament générique ne requiert quasi aucun effort de recherche et développement, et le processus pour autoriser sa commercialisation est également plus court. En effet, là où les coûts de R&D d'un nouveau médicament d'origine ne cessent d'augmenter et peuvent atteindre aujourd'hui jusqu'à 2,8 milliards de dollars (Wouters et al., 2020), le médicament générique coûte de 1 à 5 millions de dollars et son développement prend entre 3 et 5 ans (Wroblewski & Jex, 2009). Le fabricant doit uniquement être en mesure de prouver la bioéquivalence du médicament générique pour que celui-ci soit considéré comme un équivalent thérapeutique au médicament d'origine, garantissant ainsi que les deux médicaments produisent les mêmes effets (Lu & Jacob, 2019, pp. 36-39). Dès lors, l'entrée sur le marché des médicaments génériques à la fin de la protection octroyée au médicament d'origine par son brevet mène à une chute drastique du prix du médicament concerné, ainsi qu'à une perte progressive des parts de marché pour le médicament princeps. En moyenne, les médicaments génériques sont capables de s'approprier jusqu'à 86% des parts de marché du médicament d'origine dans les quatre ans suivant l'expiration du brevet. Du côté du prix, celui-ci peut baisser de 92% au cours des 48 mois suivants la commercialisation des génériques (Van der Schans, 2021, pp.4-5). Les génériques de haute qualité sont destinés aux marchés des pays développés où les normes de qualité et de sûreté imposées par les agences réglementaires (la *Food and Drug Administration* (FDA) aux USA ou l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans l'UE) sont plus strictes. Ces standards supérieurs à ceux des pays en voie de développement constituent la principale barrière à l'entrée du segment. Néanmoins, nous verrons plus en détail dans une section ultérieure que l'amélioration des standards de

qualité dans les pays émergents motivée par une montée en gamme de l'industrie pharmaceutique locale, couplée à une hausse du niveau de vie et des revenus des ménages, ont étendu la demande pour les génériques de haute qualité au-delà des marchés des pays développés (Löfgren & Williams, 2013).

Enfin, le dernier segment consiste en des **médicaments génériques de faible qualité** destinés aux pays en voie de développement. Jusqu'à récemment, la bioéquivalence de ces produits n'était pas garantie (Wang, 2006). Désormais, la plupart des pays en voie de développement imposent les normes de qualité de [l'OMC](#), élevant donc directement la qualité des génériques destinés à ces marchés. Malgré tout, le prix reste le critère le plus important sur ce segment, là où la qualité et l'efficacité des produits sont prioritaires sur les deux autres segments (Haakonsson, 2009).

1.1.2 Le biomédicament ou médicament biologique

Depuis plusieurs décennies, l'industrie pharmaceutique connaît une révolution majeure avec l'émergence des **médicaments biologiques**. La différence principale entre un médicament chimique et biologique réside dans le processus de fabrication. Tandis que les produits pharmaceutiques conventionnels suivent un procédé de développement basé sur de multiples réactions chimiques, les biomédicaments sont synthétisés au sein d'un organisme vivant, via la mise en culture de cellules animales, de bactéries ou de levures, destinées à être génétiquement modifiées puis purifiées pour parvenir à l'obtention du principe actif souhaité (Deb et al., 2019, p. 155). Les complexités liées à la synthèse, la purification et la stabilité de la formulation des biomédicaments les rendent particulièrement difficiles à développer et à fabriquer à grande échelle. Cependant, les biomédicaments ont révolutionné le domaine médical en offrant des traitements à des conditions jusqu'alors incurables, ou en étant plus efficaces que les médicaments traditionnels pour soigner certaines maladies déjà traitées. Les médicaments biologiques sont notamment utilisés pour soigner les patients atteints de cancer, diabète, polyarthrite rhumatoïde, de maladies auto-immunes inflammatoires, d'ostéoporose grave, etc. (Adami et al., 2019). Le premier médicament biologique fut commercialisé en 1982 par Genentech sous forme d'insuline biosynthétique humaine, une hormone communément utilisée dans le traitement du diabète (Altman, 1982). Les biomédicaments peuvent également prendre la forme d'antibiotiques, d'enzymes, d'anticorps monoclonaux et de vaccins.

En revanche, ce degré d'innovation et de complexité de développement a un coût considérable pour le patient, avoisinant les \$10 000-\$30 000 pour un traitement annuel et pouvant même excéder les \$500 000 pour les biomédicaments les plus chers (Chen et al., 2018). Afin de réduire ces prix, les **biosimilaires** remplissent un rôle équivalent aux génériques pour les médicaments chimiques en pénétrant le marché dès l'expiration du brevet d'un biomédicament et mettre fin à la situation de monopole. Cependant, les ressemblances entre biosimilaires et génériques se limitent à cela, car le processus de développement du premier est bien plus complexe que pour le second. Le biosimilaire n'est pas une simple copie d'un biomédicament d'origine, car il est impossible de récréer un médicament biologique à l'identique à cause de la complexité et de la variabilité naturelle induites par le fait qu'il soit constitué de cellules vivantes et non de composés chimiques (Lu & Jacob, 2019, pp. 36-39). Par conséquent, les coûts et le temps de R&D encourus pour la création d'un biosimilaire sont bien supérieurs à ceux d'un médicament générique, mais restent malgré tout inférieurs au biomédicament d'origine. Un biosimilaire peut prendre en 8 et 10 ans à être développé et coûte entre 100 et 200 millions de dollars (Wroblewski & Jex, 2009). Ces investissements en amont d'un quelconque espoir de retour sur investissement lors de la commercialisation effective du médicament représentent une barrière à l'entrée considérable sur le segment des biosimilaires, ce qui n'était pas le cas pour les génériques de haute ou faible qualité.

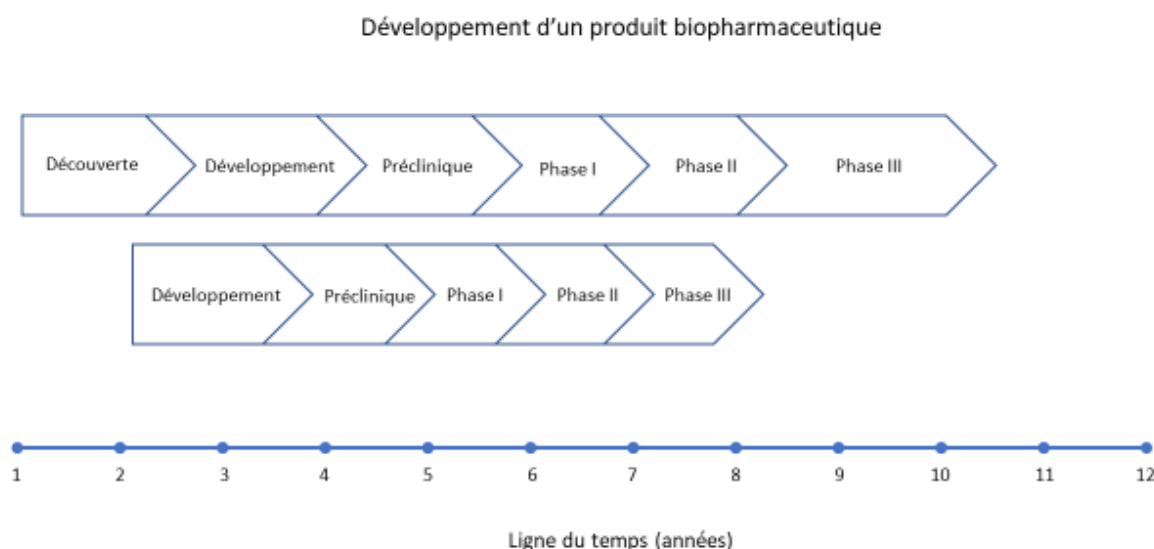


Schéma 1 : interprétation traduite depuis : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749944/>

Face au développement rapide de l'offre de biosimilaires, [l'EMA](#) mit rapidement en place un cadre réglementaire en 2005 et approuva un premier médicament biosimilaire l'année suivante. Depuis lors, [l'EMA](#) est considérée comme l'agence à l'initiative d'un cadre légal pour

l'adoption des biosimilaires et son travail, en parallèle à celui de [l'OMC](#), sert de base au développement des lignes directrices nationales relatives aux biosimilaires dans le monde entier (Ratih et al., 2021). En 2015, une révision des lignes directrices européennes est entrée en vigueur pour soutenir le développement des biosimilaires et améliorer leur disponibilité sur le marché européen qui compte à ce jour 55 biosimilaires en commercialisation (Gherghescu & Delgado-Charro, 2020). Sans rentrer dans les détails du processus d'enregistrement des biosimilaires sur le marché européen, il est important de noter que cette procédure est plus stricte que pour les médicaments génériques, mais reste moins exigeante que celle du biomédicament d'origine. Ce cadre réglementaire couplé aux investissements conséquents pour développer un biosimilaire ne lui permet pas d'être aussi bon marché qu'un générique. Le biosimilaire bénéficie malgré tout d'une réduction de prix d'environ 10% à 40% par rapport au produit biologique de référence (Moorkens et al., 2017 ; Ratih et al., 2021).

L'émergence des biomédicaments et biosimilaires au cours de ces dernières décennies vient donc compléter l'offre initiale de médicaments chimiques au sein de l'industrie pharmaceutique moderne.

1.2 L'industrie pharmaceutique en chiffre

1.2.1 Répartition géographique des dépenses en produits pharmaceutiques

Selon IQVIA, le marché mondial des médicaments a atteint une valeur de \$1 424 milliards en 2021 et a enregistré un Taux de Croissance Annuel Composé (TCAC) de 5,1% au cours de ces 5 dernières années (IQVIA,2022). Le marché européen représentait à lui seul entre 14,7% (\$210 milliards) et 23,4% des ventes de l'industrie¹, et a progressé en moyenne de 4,8% par an, contre 4.9% pour les États-Unis qui restent le plus grand marché national de produits pharmaceutiques avec \$580,4 milliards en 2021 (ibid.).

Les pays du BRIC (Brésil, Russie, Inde, Chine) ont enregistré une croissance supérieure aux pays développés durant la même période avec en moyenne un [TCAC](#) de 10%. Parmi eux, la Chine est le pays ayant bénéficié du plus faible [TCAC](#) (6,1%), mais le pays représente déjà le deuxième plus grand marché national du monde avec \$169,4 milliards. À titre de comparaison, l'Inde a enregistré un [TCAC](#) de 11,1%, mais la valeur de son marché domestique ne s'élevait qu'à \$25,2 milliards en 2021 (ibid.).

¹ Les estimations de l'EFPIA atteignent 23.4%, car elles incluent la Biélorussie, la Russie, la Turquie et l'Ukraine dans le marché européen. Les estimations d'IQVIA ne prennent en compte que les dépenses des 5 plus gros marchés d'Europe que sont la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et l'Angleterre.

1.2.2 Facteurs de croissance de l'industrie pharmaceutique

Les facteurs de croissance diffèrent entre pays développés et émergents. En Europe, les médicaments innovants, issus de la médecine spécialisée et destinés à soigner des maladies rares ou complexes à traiter, restent le principal moteur de croissance du marché. La demande grandissante pour les génériques et biosimilaires participe également à une augmentation des dépenses en médicaments. Cette seconde tendance devrait s'accroître dans les 5 prochaines années du fait de l'expiration de nombreux brevets de médicaments et biomédicaments d'origine. Pour les pays émergents, la croissance du marché est portée par une hausse du niveau de vie et un meilleur accès aux médicaments d'origine pour offrir de meilleurs traitements à la population. IQVIA estime que la valeur des marchés émergents devrait augmenter de \$128 milliards entre 2022 et 2026, représentant plus d'un tiers de la croissance des dépenses mondiale au cours de la même période.

1.2.3 Les biomédicaments : moteur majeur de croissance pour l'industrie pharmaceutique mondiale

Les dépenses mondiales en biomédicaments (d'origines et biosimilaires) ont triplé au cours des 10 dernières années, passant de \$119 milliards en 2012 à \$385 milliards en 2021. La croissance de ce segment de marché dépasse largement celui du reste de l'industrie (13% en 2021), et devrait connaître une augmentation globale de 61 % au cours de 5 prochaines années, avec un [TCAC](#) de 9 à 12 % jusqu'en 2026, ajoutant un total de €237 milliards de dollars de dépenses au niveau mondial sur cette période (ibid.). Cette hausse élèverait alors les ventes mondiales de biomédicaments à 622 milliards, soit 35% de l'industrie pharmaceutique mondiale contre 27% aujourd'hui. Parmi les raisons expliquant une telle augmentation des ventes de biomédicaments, nous pouvons mentionner :

- L'énorme intérêt porté aux médicaments biologiques : Les perspectives de profits ont rapidement attiré la majorité des Big Pharma. À partir des années 2000, ceux-ci ont massivement investi dans le développement de biomédicaments à travers diverses stratégies (développement de capacités en interne, acquisitions d'entreprises biotechnologiques, collaborations et joint-ventures) (Moorkens et al., 2017). Depuis 2015, la plupart de ces stratégies ont commencé à porter leur fruit et la majorité des Big Pharma avaient un portfolio de produits biologiques à leur disposition (Busfield, 2020). Plus de 60% des biotechnologies sont destinées à l'industrie pharmaceutique pour développer de nouveaux traitements innovants. Plus de 2 200 biomédicaments ont été développés dans le monde, dont environ 1 700 sont entrés en phase d'essais

cliniques (Zhang & Liu, 2020). Chaque année, le nombre de médicaments biologiques autorisés à être commercialisés dans les pays développés augmente. En 2021, 14 biomédicaments furent approuvés par la [FDA](#), contre 6 en 2010 et 2 en 2000, suggérant une augmentation des efforts de R&D consacrés aux médicaments biologiques au sein des pipelines des Big Pharma. (de la Torre & Albericio, 2022).

- La rapide adoption des biosimilaires sur les marchés développés : IQVIA estime que le marché mondial des biosimilaires a bénéficié d'un [TCAC](#) de 78% entre 2015 et 2020, s'élevant à environ 17,9 milliards de dollars et devrait atteindre 75 milliards de dollars d'ici 2030 (IQVIA, 2022). Bien que la compétition induite par l'arrivée des biosimilaires engendre une baisse considérable du prix des biomédicaments, ces produits rendent également les traitements plus abordables et permettent donc une hausse du volume de ventes.
- Les médicaments biologiques sont utilisés comme principal traitement en médecine spécialisée, visant à soigner les maladies chroniques complexes ou rares telles que les cancers, les maladies auto-immunes, les maladies neurologiques, etc. Ces domaines thérapeutiques sont également ceux pour lesquels les dépenses mondiales en traitements sont les plus élevées et connaissent un taux de croissance annuel supérieur au reste de l'industrie pharmaceutique mondiale. Les médicaments destinés à la médecine spécialisée représentent une part de plus en plus grande dans les dépenses mondiales, en particulier dans les pays développés où ils comptent pour presque la moitié des ventes (IQVIA, 2022).

1.2.4 Répartition géographique de la capacité d'innovation

L'Europe est le siège de nombreux des plus grands groupes pharmaceutiques du monde tels que Sanofi (France), Novartis et Roche (Suisse), GSK et AstraZeneca (Angleterre), Bayer et Boehringer Ingelheim (Allemagne). De ce fait, le Vieux Continent est une source majeure d'innovation dans le domaine pharmaceutique avec 72 nouvelles entités chimiques ou biologiques découvertes entre 2017 et 2021. Seuls les États-Unis font mieux avec 159 molécules développées au cours de la même période (EFPIA, 2022). Cet écart conséquent s'est progressivement creusé au fil des années à cause de la différence de budget alloué à la R&D entre les deux régions. En effet, alors que celles-ci produisaient des efforts quasi similaires au début des années 2000, les USA ont continué à augmenter leurs dépenses en R&D de 8% par ans ces 10 dernières années contre en moyenne 3,5% en Europe (ibid.).

En outre, la Chine poursuit depuis plusieurs années maintenant l'objectif de rendre son industrie pharmaceutique plus innovante qu'auparavant. Ses efforts de R&D étaient traditionnellement concentrés sur la fabrication de génériques copiant les nouveaux médicaments développés en Occident. Mais les récents plans quinquennaux de développement économique de la Chine ont souligné la volonté de rendre l'industrie pharmaceutique du pays plus innovante, en encourageant les efforts en R&D destinés aux médicaments chimiques et biologiques originaux (Eggelston et al., 2008 ; Yin, 2022). Ces politiques d'innovation ont mené à une croissance des dépenses en R&D du secteur de 15,8% par an entre 2012 et 2021, faisant de la Chine le pays avec le grand budget alloué à la recherche dans l'industrie pharmaceutique mondiale en 2020 (EFPIA, 2022). Les efforts de l'industrie chinoise se sont matérialisés en une croissance de 32% du nombre de nouvelles molécules en développement en Chine, passant de 114 en 2016 à 344 en 2020. Les entreprises chinoises collaborent également de plus en plus avec les Big Pharma pour développer et/ou commercialiser de nouvelles molécules à grande échelle (Han et al., 2021).

1.3 Principales étapes de la chaîne de valeur du médicament :

Dans cette section, nous allons nous intéresser aux différentes étapes de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique. Compte tenu du fait que ce mémoire se focalise principalement sur la délocalisation du processus de production des médicaments chimiques, cette section ne s'attardera pas sur les activités liées à la R&D des produits pharmaceutiques, ou encore les efforts marketing mis en place par les multinationales pour commercialiser leurs médicaments.

Cela nous permettra d'identifier les activités créatrices de valeur au cours de la fabrication des médicaments chimiques et ainsi mieux comprendre dans la suite de ce travail les raisons ayant poussé les parties prenantes à effectuer des changements majeurs dans l'organisation de cette chaîne de valeur durant ces dernières décennies.

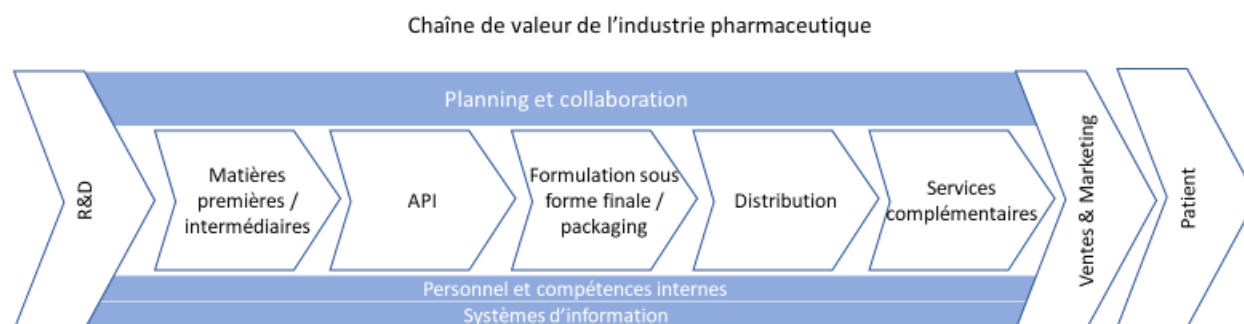


Schéma 2 : interprétation traduite depuis : <https://www.pwc.com/qx/en/pharma-life-sciences/pdf/pharma-2020-supplying-the-future.pdf>

1.3.1 Fabrication du médicament chimique

Le premier composant du processus de production d'un médicament chimique consiste en des substances chimiques de base appelées communément **Key Starting Materials (KSM)**. Ces matières premières forment les éléments constitutifs du médicament et vont subir de multiples modifications pour parvenir à l'obtention de **produits chimiques intermédiaires**. À ce stade du processus de production, ces composés chimiques peuvent encore être employés au sein de chaînes de valeur diverses telles que celles de l'industrie textile, agrochimique, papetière, ou encore pharmaceutique. Pour cette dernière, les produits intermédiaires vont être sujets à des réactions chimiques supplémentaires afin de parvenir à un niveau de pureté suffisant pour être utilisé dans la production d'**Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (APIs)**. Un API est le composant principal du médicament puisqu'il apporte l'effet thérapeutique souhaité sur la santé, à l'inverse des **excipients** qui n'ont aucun effet sur l'organisme, mais qui seront couplés aux principes actifs du médicament pour en améliorer le goût, la substance, ou encore la conservation, sans entraver l'effet thérapeutique apporté par le principe actif. La forme finale du médicament, ou **Finished Dosage Formulation (FDF)**, est obtenue via la combinaison des ingrédients actifs et des excipients. Le FDF sera donc le produit commercialisé auprès des patients et peut être présenté sous forme de tablettes, de gélules, de seringue préremplies, ou encore de sirops.

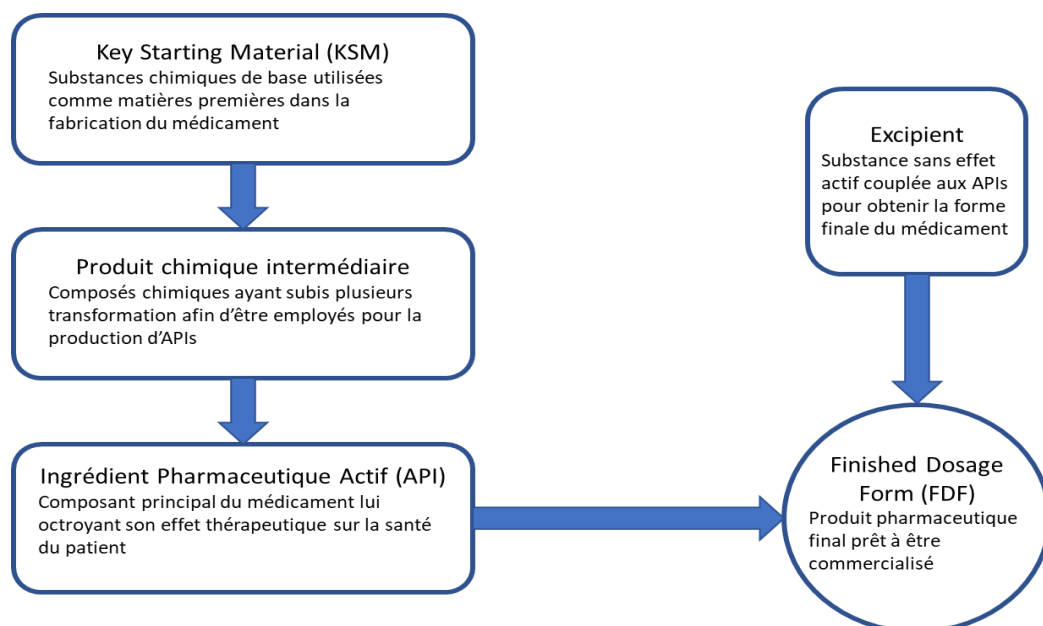


Schéma 3 : interprétation traduite depuis : <https://asia.nikkei.com/static/vdata/infographics/chinavaccine-3/>

1.3.2 Distribution du médicament chimique

Cette étape inclut le transport du médicament sous sa forme finale depuis son lieu de fabrication jusqu'à sa délivrance au grossiste ou distributeur final selon la longueur de la chaîne d'approvisionnement. La complexité de cette étape dépendra en partie de la fragilité du médicament et des conditions nécessaires à sa conservation qui peuvent varier selon sa forme galénique. En effet, un médicament sous forme solide sera bien plus simple à transporter et stocker qu'un médicament sous forme liquide, pouvant faire varier considérablement les coûts liés à sa distribution (Lajoinie et al., 2014).

1.3.3 Spécificités liées à la chaîne de valeur du médicament biologique

L'organisation de la chaîne de valeur des biomédicaments a connu une évolution différente de celle des produits pharmaceutiques chimiques. La complexité et la fragilité des médicaments biologiques ont incité les fabricants à maintenir des chaînes d'approvisionnement plus courtes et intégrées verticalement afin de faciliter le contrôle de la qualité et de la sécurité du processus de production. Dès lors, il est fréquent que la production de l'API biologique et la formulation sous forme finale du biomédicament prennent lieu au même endroit afin de réduire les risques que les produits pharmaceutiques ne se dégradent.

D'un point de vue logistique, les biomédicaments nécessitent des conditions de transport plus exigeantes que les médicaments chimiques, notamment au niveau de la température afin d'éviter de dégrader leur structure moléculaire (Sykes, 2018). La plupart des médicaments biologiques sont formulés sous formes liquides pour être administrés au patient via une

perfusion ou une injection. Les composés des médicaments biologiques sont constitués de molécules trop larges pour être absorbés via le système digestif, empêchant dès lors la formulation sous forme solide des biomédicaments. Cette restriction requiert ainsi des conditions logistiques plus strictes qui augmentent les coûts de transport et encourage des chaînes d'approvisionnement plus courtes. L'Europe reste par ailleurs l'une des régions les plus innovantes en matière de biotechnologies et dispose d'un vaste réseau d'entreprises et de capacités de production réparties localement (Le Deu & da Silva, 2019). Par conséquent, la sous-traitance et la délocalisation du processus de production des biomédicaments restent bien moins courantes que pour les médicaments chimiques.

2. Processus de délocalisation de l'industrie pharmaceutique

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'évolution de l'industrie pharmaceutique durant la seconde moitié de 20^e siècle pour comprendre son développement et les raisons qui ont poussé les Big Pharma à délocaliser une partie de leur activité à l'étranger, en particulier en Asie. Il est important de préciser que cette section se focalisera sur l'industrie pharmaceutique chimique, car les médicaments biologiques n'étaient pas totalement intégrés au portfolio des produits des multinationales pharmaceutiques et n'ont donc pas connu la même évolution de l'organisation de leur chaîne de valeur mondiale. Encore aujourd'hui, la chaîne d'approvisionnement des biomédicaments européens est généralement davantage intégrée verticalement avec la majorité du processus de production localisé en Europe, ce qui permet un meilleur contrôle de la chaîne de valeur et du risque de pénurie.

2.1 Essor de l'industrie pharmaceutique

La période d'expansion économique qui a suivi la Seconde Guerre mondiale permit à l'industrie pharmaceutique de connaître une phase de croissance exceptionnelle. L'après-guerre initia également une hausse des financements publics octroyés à la recherche médicale propice au développement de produits pharmaceutiques innovants.

Au cours des Trente Glorieuses, de nombreuses mesures de renforcement de la protection des brevets octroyés aux produits pharmaceutiques entrèrent en vigueur aux USA et à travers l'Europe. Cette évolution du cadre légal relatif à la propriété intellectuelle pour les produits pharmaceutiques transforma l'industrie en un secteur hautement innovant et à forte croissance, caractérisé par un budget accru alloué à la R&D dans le secteur privé, et une hausse significative du nombre de nouvelles entités moléculaires approuvées par les agences réglementaires (Malerba & Orsenigo, 2015, p.6).

Durant la même période, les entreprises pharmaceutiques commencèrent à intensifier leurs efforts de vente pour inciter les médecins en charge des prescriptions médicales aux patients à délivrer leurs produits. Pour amortir ces efforts croissants en R&D et marketing, certaines entreprises commencèrent leur expansion géographique et installèrent des capacités de production à l'étranger, ou entrèrent en relation avec des partenaires locaux pour surmonter les barrières commerciales des pays en voie de développement et répondre à la demande domestique (Gereffi, 1983 ; Malerba & Orsenigo, 2015, p.7). Malgré tout, les revenus de l'industrie restèrent très concentrés sur le plan territorial. Les entreprises pharmaceutiques

se focalisaient principalement sur les besoins médicaux de la population des pays développés. Celle-ci était avant tout la plus proche géographiquement des Big Pharma, mais disposait également du plus de revenus à octroyer pour leur santé. Par conséquent, bien que la population des pays en voie de développement représentât 74% de la population mondiale en 1980, elle ne consommait que 20% des médicaments produits par l'industrie pharmaceutique. Du côté des nations développées, l'Europe de l'Ouest, les USA et le Japon étaient respectivement responsables de 35%, 18% et 12% de la consommation mondiale de médicaments (Hall, 1986).

Les entreprises pharmaceutiques étaient fortement intégrées verticalement. La R&D comme la fabrication du médicament étaient réalisées en interne avec très peu de place pour la sous-traitance sauf de manière ponctuelle en cas de hausse soudaine de la demande. Ces firmes étaient également hautement spécialisées dans un nombre restreint de domaines thérapeutiques formant des segments de marché, et au sein desquels elles disposaient d'un quasi-monopole grâce à la protection octroyée par les brevets. Cependant, au niveau de l'industrie dans son ensemble, le marché était plutôt oligopolistique avec une concentration des parts de marché mondial relativement faible comparé à d'autres industries à forte intensité de recherche et développement.

2.2 Nouveaux défis pour l'industrie pharmaceutique

À partir du début des années 1990, l'industrie pharmaceutique va connaître une transformation profonde du fonctionnement de sa chaîne de valeur et des principaux acteurs du secteur en réponse à plusieurs problèmes auxquels les entreprises font face.

2.2.1 Renforcement de la réglementation du secteur

Tout d'abord, la consommation grandissante de médicaments en Europe, mais également la hausse constante du prix de ces produits pharmaceutiques mena de nombreux pays européens à développer un ensemble de mesures gouvernementales visant à limiter l'augmentation des prix des médicaments vendus sur prescription et des dépenses en résultant. La demande de médicaments étant plutôt inélastique, l'intervention de l'État pour éviter une tarification excessive des produits pharmaceutiques fut jugée nécessaire par de nombreux pouvoirs publics (Ben-Aharon et al., 2016 ; von der Schulenburg et al., 2011). Le système de prix de référence pour estimer le niveau de remboursement des médicaments se démocratisa dans les pays européens entre la fin des années 80 et le début des années 2000. Ce système permit aux gouvernements de mieux contenir les dépenses publiques liées au

remboursement des médicaments et rendit les consommateurs plus sensibles au prix des produits pharmaceutiques puisque la partie du prix excédant le prix de référence n'était pas remboursée et était donc à la charge du patient. En outre, ce système a indirectement favorisé la montée en puissance des médicaments génériques qui commencèrent à apparaître à la même période et était souvent vendu à un prix inférieur au prix de référence (Dylst, 2012).

Le marché des médicaments génériques bénéficia également d'une évolution majeure de la législation européenne. L'exception Bolar de la Directive 2004/27/CE va autoriser les fabricants de génériques à entreprendre le développement de leur produit avant l'expiration du brevet du produit de référence. Cette exemption, couplée au fait que les fabricants de génériques ne devaient pas effectuer de tests pré-cliniques et cliniques mais uniquement démontrer la bioéquivalence de leur produit², va permettre une réduction considérable des coûts de développement des médicaments générique et une mise sur le marché accélérée lors de l'expiration du brevet du médicament originel (Pugatch, 2004). À la suite de l'introduction de ce nouveau cadre légal, les parts de marché en volume des médicaments génériques à travers l'Europe ont fortement augmenté, pouvant presque atteindre 90% dans les pays les plus réceptifs. La part de marché des génériques dans le marché européen peut malgré tout considérablement varier selon les politiques de prix mises en place à l'échelle nationale, ou encore les différentes mesures incitatives destinées aux acteurs concernés (Dylst & Simoens, 2010).

Ensuite, il y eut une préoccupation croissante parmi les responsables politiques concernant l'efficacité et la sécurité des nouveaux médicaments mis sur le marché. Des données statistiques relatives au marché allemand dans les années 90 suggèrent que 40% des ventes sur prescriptions concernaient des médicaments dont les effets réels étaient remis en question (Carone et al., 2012). Au niveau national, la plupart des pays renforcèrent progressivement leur processus d'autorisation des nouveaux médicaments à la suite du scandale de la thalidomide en 1961. Nous pouvons citer par exemple le *Medicines Act* entré en vigueur au Royaume-Uni en 1968 ayant mis en place une procédure standardisée pour l'approbation de nouveaux médicaments. Ceux-ci durent notamment répondre aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité imposés par le *Committee on Safety of Medicines* (CSM) pour être autorisé à être commercialisé (Teff, 1984, p. 306 ; Kingsland, 2020). Au niveau

² En accord avec l'Article 10(1) de la Directive 2001/83/EC

européen, la directive de 1965 65/65/EEC fut la première tentative de standardisation des procédures d'autorisation des médicaments en Europe. Les directives de 1975 (75/319/CEE) et de 1989 (89/342/CEE) vinrent renforcer ces lignes directrices au sein de l'ancienne Communauté Economique Européenne, en introduisant notamment le principe de reconnaissance mutuelle des autorisations nationales pour l'approbation des médicaments à usage humain et vétérinaire afin d'éviter les évaluations multiples et ainsi accélérer et faciliter la commercialisation de nouveaux médicaments. S'en suivit la création effective de l'Union Européenne en 1993 et l'entrée en vigueur en 1995 du règlement (CEE) n° 2309/93 visant à établir la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché de médicaments. L'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments, aujourd'hui connue comme [l'EMA](#), vit le jour et fut responsable de l'évaluation des médicaments dans le cadre de cette nouvelle procédure (Abed, 2014). Ces nouvelles exigences des autorités d'évaluation des médicaments ont directement impacté les coûts encourus lors des tests pré-cliniques et cliniques pour récolter les données nécessaires et assurer le respect des nouvelles normes de qualité, de sécurité, et d'efficacité. Ces coûts sont passés d'en moyenne \$138 millions en 1979 à \$802 millions en 2003 pour chaque nouveau médicament approuvé (Pugatch, 2004). Au cours de la même période, le coût total de R&D par médicament approuvé est passé de \$179 millions à \$1 milliard (EFPIA, 2021). Dans manière plus générale, les dépenses totales de l'industrie pharmaceutique en Europe sont passées de 11,5 milliards à 27,9 milliards entre 1995 et 2010. Inversement, le nombre de nouvelles molécules approuvées en Europe a continuellement baissé au cours de la même période, illustrant clairement le principe de paradoxe de productivité et la peine de l'industrie pharmaceutique à innover dans son nouvel environnement réglementaire (Laermann-Nguyen & Backfisch, 2021).

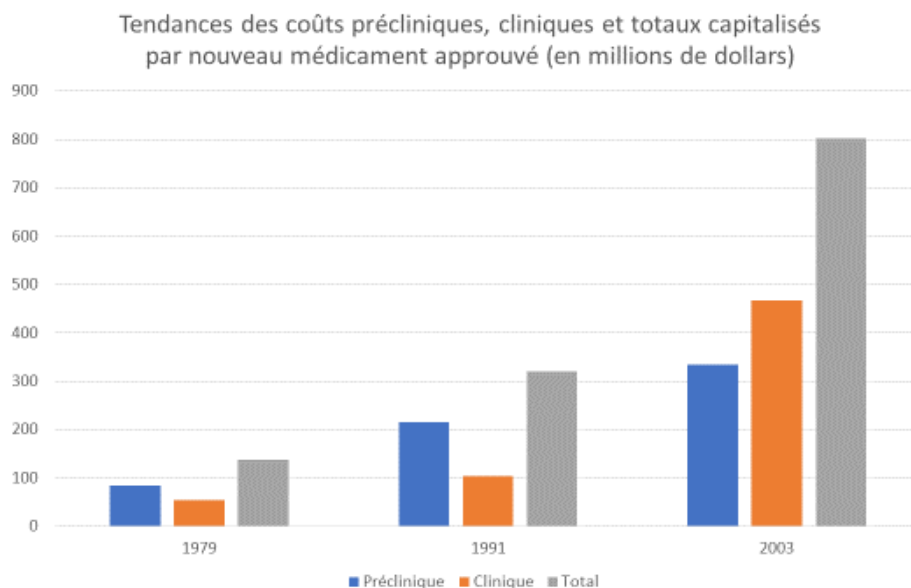


Schéma 4 : interprétation traduite depuis : https://www.iprsonline.org/unctadictsd/bellaio/docs/Pugatch_Bellaio3.pdf

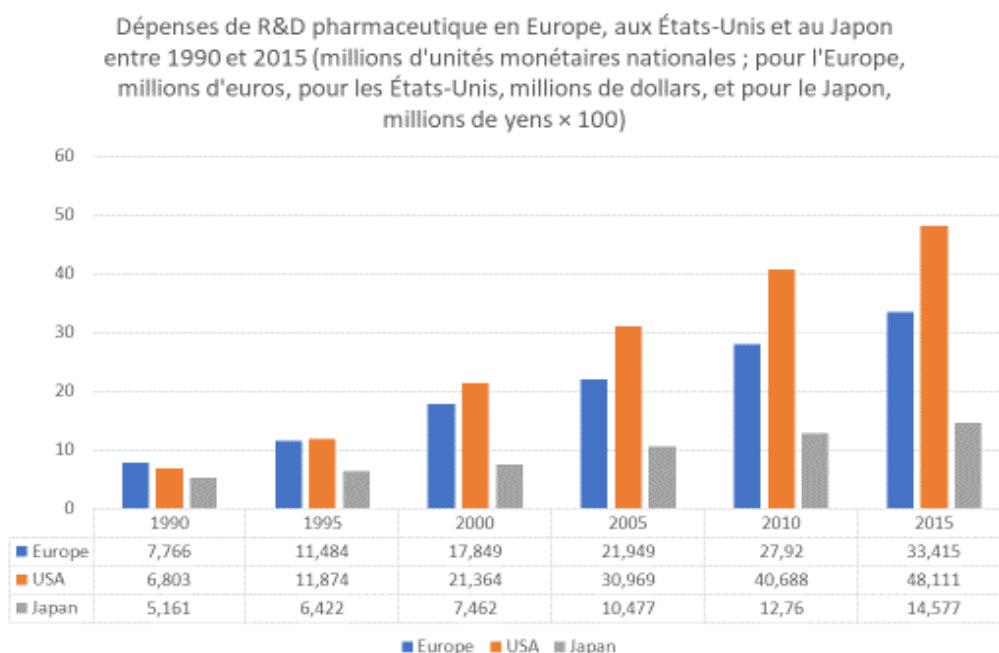


Schéma 5 : interprétation traduite depuis : <https://link.springer.com/article/10.1007/s43546-021-00163-5#citeas>

Enfin, la communauté scientifique s'est progressivement intéressée à l'impact environnemental de l'industrie pharmaceutique. Pendant longtemps, cet impact était considéré de manière générale comme négligeable (Taylor, 2015). Cependant, la découverte des effets néfastes des déversements de l'œstrogène de synthèse 17α -ethynylestradiol (EE2) sur des écosystèmes aquatiques a entraîné un regain d'attention portée à la pollution

engendrée par la consommation et la production de substances actives (Länge et al., 2001 ; Sumpter, 2007 ; Larsson, 2014). L'évolution du nombre de publications scientifiques en rapport avec ce sujet illustre bien le développement soudain de ce domaine de recherche. Entre 1980 et 1989, 85 nouveaux articles furent recensés contre 500 nouvelles publications entre 1990 et 1999, et 5 458 pour la décennie suivante (Daughton, 2016). Parmi les dangers principaux pour l'environnement, nous pouvons mentionner l'altération des écosystèmes contaminés et des cas de malformation ou d'empoisonnement des espèces animales en contact avec les substances actives répandues dans la nature (Sumpter, 2010). Du côté des effets néfastes pour l'homme, le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement et leur utilisation excessive dans les élevages animaliers sont une cause majeure du développement d'antibiorésistance chez les bactéries, considéré comme l'une des plus importantes menaces sanitaires mondiales (Haguenoer, 2010 ; Maghear, 2018). La pollution résultant de la consommation et l'excrétion de substances actives est mieux répartie sur le plan territorial que les rejets issus de la production de médicaments. En effet, le processus de fabrication des substances actives peut générer une forte concentration de déchets pharmaceutiques déversés dans la nature à proximité des sites de production (Larsson, 2014). Il est donc plus probable que cette concentration expose les écosystèmes avoisinants à un haut degré de pollution. Cette meilleure compréhension des conséquences de la consommation et de la production de produits pharmaceutiques sur l'environnement résulta en la création d'une multitude de normes environnementales au niveau national dont le degré d'exigence peut varier d'un pays à l'autre. Au niveau européen, nous pouvons noter l'introduction en 2004 d'une évaluation des risques environnementaux (ERA) dans le cadre de la procédure centralisée d'autorisation de commercialisation d'un médicament de l'[EMA](#). Bien que n'entrant pas en considération dans l'analyse bénéfices-risques et l'attribution finale de l'autorisation de commercialisation des médicaments à usage humain, l'ERA peut malgré tout mener à des mesures volontaires d'atténuation des risques environnementaux liés à la fabrication ou le rejet du médicament dans la nature à la suite de sa consommation. En outre, plusieurs systèmes de gestion de l'environnement virent le jour dans les années 90 : le *British Standards Institute's BS 7750* en Angleterre, l'Eco-Management and Audit Scheme en Europe, et la norme ISO 14001 à l'international (Conway, 1996). Cependant, l'adoption de tels systèmes de gestion relèvait également d'une démarche volontaire, bien que très répandue parmi les entreprises du secteur. La fabrication de produits pharmaceutiques au niveau européen était en réalité soumise à peu de mesures obligatoires visant à contrôler les

externalités négatives sur l'environnement. Les *Good Manufacturing Practices* (GMP) de [l'EMA](#) n'impliquaient pas de normes environnementales, aucun médicament ne figurait sur la liste de substances polluantes de la Directive 2000/60/CE³ visant à lutter contre la pollution des eaux, et le règlement REACH de l'industrie chimique ne s'appliquait pas aux substances chimiques contenues dans le médicament sous forme finale, mais concernait néanmoins celles utilisées au cours de son processus de fabrication (Wess, 2020 ; Tammler, 2008). Malgré cette légère exemption, l'industrie pharmaceutique restait indirectement impactée par ce règlement puisque le secteur chimique est le fournisseur le plus important de l'industrie pharmaceutique chimique (GSK, 2013 ; Albu et al., 2016, p.9).

Bien que la régulation de l'impact environnemental lié à la fabrication de produits pharmaceutiques puisse sembler relativement harmonisée à l'échelle européenne, les normes nationales à cet égard dans les Etats-Membres sont parmi les plus stricts du monde et ont indirectement augmenté l'attractivité d'une production de produits pharmaceutiques chimiques dans les pays en voie de développement plus laxistes sur le plan environnemental (Bengtsson-Palme et al., 2018).

En conclusion, les changements apportés à la réglementation de l'industrie pharmaceutique dans les pays développés vont amener les Big Pharma à transformer l'organisation de leur chaîne de valeur dans une recherche de réduction des coûts et de nouvelles opportunités de croissance. Les conséquences de chaque nouvelle régulation analysée peuvent être résumées comme suit :

- Les politiques budgétaires visant à réduire les dépenses liées aux soins de santé ont exercé une pression à la baisse sur le prix des médicaments dans les pays développés.
- L'émergence des médicaments génériques et leur promotion par les gouvernements rendirent le marché pharmaceutique plus compétitif qu'auparavant. Le segment des génériques fut également alimenté par l'expiration du brevet de nombreux médicaments centraux dans le portfolio des Big Pharma. En 2006, plus de 90% des revenus de ces deniers provenaient de blockbusters dont le brevet était amené à expirer dans un futur proche, exposant ainsi une majeure part de la rentabilité des Big

³ La Directive 2013/39/CE permet l'ajout de 6 molécules à usage pharmaceutique parmi la liste des substances polluantes prioritaires

Pharma à la concurrence des génériques. Ce phénomène est communément appelé « *patent cliff* », que l'on peut traduire par « la chute des brevets ».

- Cette perte soudaine de revenus est censée être compensée par la commercialisation de nouveaux médicaments innovants. Cependant, l'industrie pharmaceutique va connaître une crise de l'innovation après l'essor du secteur qui résultera en une chute du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché et une hausse des coûts de R&D par médicament approuvé. Cette situation fut notamment influencée par l'exigence croissante des nouvelles normes de qualité, de sécurité et d'efficacité imposées par les agences réglementaires.

2.3 Réactions de l'industrie pharmaceutique

Dans cette section, nous allons analyser les raisons pour lesquelles la délocalisation d'une partie de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique occidentale et la pénétration des marchés émergents furent considérées par les Big Pharma comme la meilleure stratégie dans leur recherche de réduction des coûts et de nouvelles sources de revenus.

2.3.1 Financiarisation de l'industrie pharmaceutique

Durant les années 80, l'industrie pharmaceutique commença à être exposée au rôle croissant de la finance dans l'économie et l'activité des entreprises. Certains auteurs attribuent cela au passage d'un capitalisme industriel à un capitalisme financier et à l'apparition du concept de "financiarisation" qui renvoie au « rôle de plus en plus important des intérêts financiers, des acteurs financiers et des institutions financières dans le fonctionnement des économies nationales et internationales » (Epstein, 2005, p. 3).

L'influence grandissante du secteur financier sur l'industrie pharmaceutique transparaît dans l'évolution de la structure de l'actionnariat des grandes entreprises pharmaceutiques. Entre 1900 et 1945, les investisseurs institutionnels détenaient environ 5% des entreprises pharmaceutiques listées en bourse. En 2019, ces mêmes institutions contrôlaient jusqu'à 80.1% des actions des multinationales pharmaceutiques américaines. Les gestionnaires de fonds tels que BlackRock et Vanguard ont largement contribué à cette prise de contrôle de l'actionnariat des entreprises pharmaceutiques (Busfield, 2020, p.3). À travers le principe d'actionnariat commun, ces institutions exercent un contrôle plus ou moins important sur la majorité des entreprises du secteur et impactent par conséquent grandement l'évolution de l'industrie. Bien que les parts de chaque investisseur institutionnel ne dépassent rarement les 10% d'action par entreprise, cette quantité est suffisante pour influencer partiellement les décisions d'une firme.

De nombreuses études se sont penchées sur le changement de stratégie opéré par les multinationales pharmaceutiques à la suite de l'arrivée des investisseurs institutionnels au sein de leur actionnariat.

I. Maximisation des bénéfices pour les actionnaires

Tout d'abord, la financiarisation de l'industrie pharmaceutique résulte en la mise en place d'un mécanisme de gouvernance actionnariale visant à maximiser le prix des actions et de profits pour les actionnaires. Cette préoccupation tend à favoriser une vision court-terme de l'activité de l'entreprise puisqu'une part croissante des profits sont redistribués aux actionnaires sous formes de dividendes au détriment des investissements stratégiques, notamment en R&D, rendant l'entreprise moins innovante (Rigot & al., 2016).

Cette dernière aura également tendance à augmenter les dépenses en marketing pour stimuler temporairement les ventes. En 1997, les dépenses de l'industrie pharmaceutique en marketing étaient estimées à 17,7 milliards, contre près de 30 milliards en 2016 (Schwartz & Woloshin, 2019, p.81).

Enfin, la recherche de profits court-terme induit par la financiarisation de l'industrie a participé à encourager la délocalisation et l'externalisation des activités des entreprises pharmaceutiques dans des pays à faible coûts de main-d'œuvre dans une recherche d'optimisation des coûts pour générer plus de rendement pour les investisseurs (Busfield, 2020, p.4).

Naturellement, les firmes cherchant à maximiser la rentabilité pour les actionnaires vont avoir tendance à leur redistribuer plus de dividendes, au détriment d'autres dépenses comme la R&D. Ces coupes budgétaires progressives, couplées à la difficulté grandissante des multinationales pharmaceutiques à innover au moyen de leurs capacités internes, les incitèrent à se tourner vers des sources extérieures d'innovation ou « *open innovation* ».

II. Adoption d'une stratégie de croissance reposant sur les fusions et acquisitions (M&A)

À partir des années 90, la fréquence des opérations de [M&A](#) au sein de l'industrie pharmaceutique augmenta considérablement. L'objectif consistait à compenser la perte de brevet sur des produits stratégiques à travers l'acquisition d'entreprises disposant de médicaments prometteurs en pipeline et ainsi garantir un nouveau cycle de revenus. Cette solution résolvait également la capacité décroissante des multinationales à développer de nouveaux médicaments en interne.

La relation entre financiarisation de l'industrie pharmaceutique et l'adoption d'une stratégie de croissance par les [M&A](#) n'est pas clairement établie. Cependant, il a été prouvé que l'annonce d'une opération de [M&A](#) entre deux entreprises pharmaceutiques⁴ impacte positivement le cours de l'action de l'entreprise acheteuse à condition que la prime d'acquisition ne dépasse pas la valeur estimée des synergies opérationnelles résultant de l'opération. Etant donné que la majorité des [M&A](#) dans le secteur pharmaceutique visent à acquérir de nouvelles technologies ou de nouveaux produits, les synergies sont souvent considérables (Mishra, 2018).

La croissance constante du nombre de fusions et acquisitions au sein de l'industrie pharmaceutique résulta en une phase de consolidation du secteur au cours de laquelle un nombre restreint de multinationales commencèrent à accumuler de plus en plus de part de marché. En 1989, les 10 plus grandes entreprises pharmaceutiques représentaient un peu moins d'un tiers des ventes mondiales cumulées du top 184 de l'industrie. Les parts du top 10 montèrent à 36% en 1995 et atteignirent 50% avec le rachat de Pharmacia par Pfizer en 2003.

Dans un premier temps, la motivation principale derrière ces [M&A](#) était l'accumulation de nouveaux produits et technologies innovantes afin d'améliorer les capacités de l'entreprise acheteuse. Les multinationales pharmaceutiques utilisèrent d'ailleurs cette même stratégie à partir des années 2000 pour développer leur offre de biomédicaments en acquérant de nombreuses entreprises spécialisées dans les biotechnologies. Le nombre annuel d'opérations de M&A continua à croître, passant de 49 en 2001 à 111 en 2020. La valeur des transactions pouvait fortement varier, car certaines entreprises étaient prêtes à payer des primes d'acquisition conséquentes pour obtenir des capacités stratégiques détenues par des entreprises biotechnologiques. Nous pouvons par exemple mentionner l'acquisition de Wyeth par Pfizer en 2009 pour \$64,2 milliards ou plus récemment le rachat de Celgene par Bristol-Myers Squibb pour \$74 milliards (Statista, 2022).

Dans un second temps, les [M&A](#) furent également un moyen pour les multinationales pharmaceutiques occidentales de s'implanter sur de nouveaux marchés émergents, principalement en Asie. En 2002, le nombre de deals impliquant l'acquisition d'entreprises

⁴ L'étude de référence précise qu'il est important que les deux entreprises concernées par la M&A fassent partie du secteur pharmaceutique pour que l'annonce de l'opération ait un effet positif sur le prix des actions, car les synergies qui résulteront de l'opération seront plus importantes que si les deux entreprises sont actives dans des secteurs différents

asiatiques représentait 2% des opérations mondiales de [M&A](#) contre 48% en 2020. La proportion en valeur est cependant inférieure à cause de la valorisation plus faible attribuée aux entreprises asiatiques à cause de leur capacité d'innovation plus restreinte (Keenan et al., 2022, p.13).

III. Conclusion

En conclusion, le processus de financiarisation a fortement impacté l'évolution de l'industrie pharmaceutique en incitant les entreprises à favoriser des solutions maximisant les intérêts des actionnaires parfois au détriment du consommateur. La vision court-terme encouragée par la financiarisation de l'industrie a motivé la délocalisation et l'externalisation de nombreuses étapes de la chaîne de valeur vers des pays à faibles coûts de main-d'œuvre, participant à la fragilisation de la chaîne d'approvisionnement et une forme de dépendance envers l'Asie dans un secteur stratégique pour l'économie européenne et qui était jusqu'alors relativement autosuffisant.

En outre, nous pourrions débattre sur l'idée que la financiarisation a également encouragé le recours aux opérations de [M&A](#) en réduisant progressivement le budget alloué à la R&D. En effet, bien que les dépenses en R&D du secteur pharmaceutique restent supérieures à de nombreux secteurs d'activité axés sur l'innovation, depuis 1998 le budget en R&D des entreprises pharmaceutique a diminué proportionnellement à leur chiffre d'affaires. Cela a incité les industries pharmaceutiques à se tourner vers un modèle d'open innovation pour développer de nouveaux produits et ainsi pallier leur difficulté à innover en interne.

2.3.2 Evolution de l'organisation industrielle des entreprises pharmaceutiques

Haakonson soutient que la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique s'est réellement mondialisée grâce à la création de [l'OMC](#) en 1995 qui a permis l'harmonisation de la protection octroyée par les brevets pour les produits pharmaceutiques à travers le [TRIPS](#) (Haakonsson, 2009, p.76). L'industrie pharmaceutique était jusqu'alors limitée dans l'internationalisation de ses activités, car la protection octroyée par les brevets pour les produits pharmaceutiques dans les pays en voie de développement était insuffisante, voire inexistante. Certains pays, comme la Chine ou l'Inde, ont volontairement exclu les produits pharmaceutiques de leur loi sur la propriété intellectuelle afin de développer leur propre industrie nationale et réduire leur dépendance envers les économies étrangères. Or, pour un secteur à forte intensité d'innovation comme l'industrie pharmaceutique, la protection de la propriété intellectuelle est une condition préalable à l'internationalisation de l'activité,

surpassant les avantages dont l'entreprise pourrait bénéficier en délocalisant ses opérations (accès à un nouveau marché, à une main-d'œuvre peu chère, à des matières premières, etc.). Le *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights* (TRIPS) offrit à l'industrie pharmaceutique le cadre institutionnel nécessaire au développement de son activité dans des marchés jusqu'alors inaccessibles et par conséquent mena à une réorganisation de la chaîne de valeur mondiale.

Sur base des travaux de Gereffi, Haakonson définit une chaîne de valeur mondiale (GVC) comme « l'intégration fonctionnelle et la coordination d'activités dispersées au niveau international » (Gereffi, 1999, p. 41). Par conséquent, il est intéressant d'analyser la disposition des activités de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique pour comprendre le rôle que jouent les Big Pharma dans la nouvelle organisation de leurs opérations.

Haakonson distingue néanmoins différentes formes d'organisations industrielles selon la catégorie de produits pharmaceutiques.

D'une part, la [GVC](#) des médicaments originels s'articulait autour de la multinationale qui contrôlait quasi l'ensemble des activités créatrices de valeur au sein de la chaîne de valeur. Elle disposait des capacités financières et technologiques nécessaires à la R&D, des brevets qui en découlaient, prenait en charge le processus de production du médicament et était responsable des efforts en marketing. La multinationale exerçait son influence sur les autres acteurs de la [GVC](#) que sont les fournisseurs de matières premières et produits intermédiaires. Les stratégies de pénétration de marchés étrangers se basèrent alors principalement sur la création de filiales entièrement contrôlées ou la formation de joint-venture selon le cadre légal local, afin de maintenir un contrôle direct sur les opérations délocalisées. Ce modèle traditionnel dans l'industrie pharmaceutique caractérisé par une intégration verticale importante de la [GVC](#) est nommé « [FIPCO model](#) ».

D'autre part, la [GVC](#) des médicaments génériques de haute qualité destinés aux marchés développés s'articule autour d'une multinationale qui organise le processus de fabrication sans y prendre part concrètement. La multinationale interagit avec les différents acteurs de la [GVC](#) qui évoluent dans un environnement hautement compétitif dans lequel les pays disposant d'une main-d'œuvre bon marché possèdent un avantage concurrentiel considérable compte tenu des faibles marges bénéficiaires offertes par la vente de génériques

comparés aux produits originels. Avant la fragmentation de la [GVC](#) des Big Pharma, les pays émergents exportaient peu de produits pharmaceutiques vers l'Occident, car les standards de l'industrie locale n'étaient pas adaptés aux normes en vigueur en Europe ou aux USA. L'implémentation des multinationales pharmaceutiques dans ces pays pour y opérer certaines étapes de leur chaîne de valeur accéléra la hausse des standards des industries locales pour satisfaire les exigences de qualité et de sécurité occidentales.

Progressivement, de nombreuses multinationales pharmaceutiques engagées dans la [GVC](#) de médicaments originels vont s'éloigner du modèle [FIPCO](#) et adopter un système de chaîne de valeur basé sur un réseau de partenaires extérieurs ([FIPNET](#)⁵ model) ressemblant au fonctionnement de la [GVC](#) des génériques. L'avantage d'un tel réseau pour l'entreprise est de pouvoir externaliser les activités qui ne sont pas considérées par l'entreprise comme stratégiques ou prioritaires, afin de concentrer ses efforts sur les opérations les plus essentielles. Les multinationales ont ainsi commencé à externaliser certaines étapes du processus de fabrication du médicament en Asie afin de réduire considérablement les coûts de production. Les coûts de fabrication de médicaments sont en moyenne 35% à 40% moins cher en Inde qu'aux USA ou en Europe à la fin des années 2000 (Advant, 2014). Certaines multinationales ont élargi ce processus d'externalisation au-delà des étapes de production en opérant un changement de paradigme en faveur du principe d'*open innovation*. Ce modèle n'exclut pas les efforts de R&D internes, mais vise plutôt à les compléter par des sources extérieures d'innovation en collaborant avec divers partenaires du monde scientifique tels que des universités, des centres de recherches, et autres institutions. Le modèle d'*open innovation* est également une réaction de l'industrie pharmaceutique face à sa capacité décroissante à innover au moyen de ses ressources internes. Eli Lilly est un exemple d'entreprise de l'industrie pharmaceutique ayant adopté un modèle [FIPNET](#) et le principe d'*open innovation*, lui permettant d'accroître sa capacité à innover, d'accélérer le développement de nouveaux produits et de réduire le coût moyen de la R&D par nouvelle molécule (Alvim-Gaston et al., 2014 ; PwC ; 2008).

Par conséquent, Le [TRIPS](#) a, d'une part, favorisé l'expansion géographique des multinationales pharmaceutiques dans de nouveaux marchés grâce au cadre institutionnel que l'accord procurait au niveau l'harmonisation des droits de propriété intellectuelle. D'autre part, il a

⁵ Fully Integrated Pharmaceutical Network

également permis une augmentation des interactions entre les Big Pharma et d'autres acteurs délocalisés de l'industrie sans craindre une atteinte à leurs droits de propriété intellectuelle (Athreye et al., 2020).

2.3.3 Émergence des CDMO

L'acronyme CDMO signifie « *Contract Development and Manufacturing Organisation* » et désigne une entreprise au sein de l'industrie pharmaceutique qui fournit des services de développement et de fabrication des médicaments. L'apparition des CDMO remonte aux alentours des années 90, à une période où les blockbusters pouvaient connaître des pics de demandes surpassant les capacités de production internes des entreprises pharmaceutiques. Jusqu'en 1996, les [CDMO](#) étaient plutôt une solution temporaire afin d'augmenter à court terme les capacités de production d'APIs ou d'intermédiaires, sans avoir à investir dans de nouvelles infrastructures de production en interne (Thomas, 2020). Certains [CDMO](#) proposaient des services plus spécialisés, mais représentaient une niche très restreinte.

1. Montée en puissance des CDMO

Entre 1996 et jusqu'à la crise financière de 2008, l'industrie des [CDMO](#) connut une forte croissance et fut considérée comme une réponse potentielle aux inefficacités au sein des [GVC](#) verticalement intégrées des Big Pharma. La pression croissante sur le prix des médicaments mena les entreprises pharmaceutiques à sous-traiter certaines étapes du processus de production. Les produits ciblés étaient principalement les [APIs](#) des médicaments chimiques dont le brevet avait expiré. La valeur ajoutée de ces produits était limitée et leur processus de fabrication relativement simple, ce qui a amené les Big Pharma à progressivement renoncer à la production en interne de ces [APIs](#) au profit d'un approvisionnement externe via des [CDMO](#) établis dans des pays à faibles coûts comme la Chine et l'Inde.

Contrairement aux précédentes interactions sporadiques entre les deux acteurs, la collaboration avec les CDMO était devenue stratégique pour les multinationales pharmaceutiques afin d'optimiser ses coûts, se focaliser sur les opérations les plus essentielles en interne et ainsi gagner en productivité. En 2006, l'industrie mondiale des CDMO était évaluée à \$52 milliards, et enregistrait un TCAC de 10,8%. Dans les pays en voie de développement comme l'Inde, la croissance annuelle était encore plus soutenue, pouvant atteindre jusqu'à 37,6% grâce à la nouvelle tendance au sein de l'industrie pharmaceutique à recourir plus fréquemment à des sous-traitants pour réaliser certaines étapes de leurs chaînes de valeur (Reddy, 2008).

II. Diversification de l'activité des CDMO

Face au développement de leur activité, les [CDMO](#) ont peu à peu diversifié les services proposés aux acteurs de l'industrie pharmaceutique. En plus des services liés à la production d'[APIs](#), les tâches pouvant être déléguées aux [CDMO](#) couvrent aujourd'hui l'ensemble du cycle de vie du médicament. Nous pouvons dès lors faire une distinction entre les [CDMO](#) et les CRO (*Contract Research Organisation*). Tandis que le premier tend à se focaliser sur les dernières étapes de développement du médicament, la fabrication des [API](#) et la formulation sous forme finale, les [CRO](#) sont focalisés sur la découverte de nouvelles molécules et le déroulement des essais pré-cliniques et cliniques. Au début, les tâches externalisées étaient relativement basiques, car les [CRO](#) étrangers n'étaient pas encore en mesure de fournir des services respectant les standards occidentaux en matière de sécurité et de qualité. Désormais, cet écart est en passe d'être comblé, et les tâches confiées aux CRO deviennent plus diverses, par exemple le recrutement des patients pour les tests cliniques, des services analytiques, biostatistiques, de suivis cliniques, la rédaction des documents médicaux, ou le conseil en affaires réglementaires. Avant le [TRIPS](#), externaliser de telles activités pouvait être jugé trop risqué pour les multinationales pharmaceutiques par crainte de fuite ou de détournement d'informations. Mais depuis, les Big Pharma font de plus en plus appel à des [CRO](#) établis en Inde ou en Chine, car ces pays bénéficient d'une main-d'œuvre qualifiée et bon marché, et également d'une vaste réserve de patient pour participer aux essais cliniques. Ces facteurs peuvent rendre les essais cliniques réalisés en Chine et en Inde jusqu'à 60% moins chers qu'aux États-Unis (Sertkaya et al., 2014). Sachant que les essais cliniques contribuent aujourd'hui à 47,4% des dépenses encourues lors de la R&D d'un médicament, faire appel à un CRO asiatique peut représenter d'importantes économies pour les entreprises pharmaceutiques (EFPIA, 2021).

III. Nouvelle tendance au sein du secteur

Plus récemment, la frontière entre [CRO](#) et [CDMO](#) est devenue de plus en plus floue. D'un côté, les [CRO](#) souhaitent prolonger leur offre au-delà des essais cliniques pour inclure les premières étapes de fabrication du médicament. La sous-traitance du processus de fabrication comptant actuellement pour 90% de l'industrie des [CDMO](#), les [CRO](#) désirent exploiter ce segment de marché en profitant par ailleurs du fait qu'ils aient développé le médicament en amont pour se différencier des [CDMO](#) uniquement focalisés sur les étapes de production.

De l'autre côté, les [CDMO](#) veulent étendre leur activité au-delà de leurs fonctions principales en adoptant un modèle économique « one-stop shop » visant à englober l'ensemble de la

chaîne de valeur du médicament. De nombreuses entreprises leaders dans l'industrie des [CDMO](#), comme Lonza, Catalent ou Patheon, se tournent vers le one-stop shop et procèdent à une série de [M&A](#) pour rapidement acquérir de nouvelles capacités et compléter leur offre initiale. Un tel modèle peut offrir une solution particulièrement intéressante pour les petites entreprises spécialisées en biotechnologies qui ne possèdent pas de capacités de développement et de fabrication de médicaments en interne, et seront donc fortement dépendantes de partenaires tiers pour commercialiser de nouveaux produits. En outre, ce modèle peut également être attrayant pour les multinationales pharmaceutiques afin de simplifier leur chaîne d'approvisionnement qui inclut souvent de très nombreux intervenants. Pour le [CDMO](#), proposer une offre complète permet de créer une relation plus forte et ainsi améliorer la rétention client. Cependant, les Big Pharma peuvent être réticents à l'idée de déléguer trop d'opérations à un même prestataire de services, car cela peut réduire la flexibilité de leur chaîne de valeur et induire des coûts de transfert considérables en cas de changement de fournisseur.

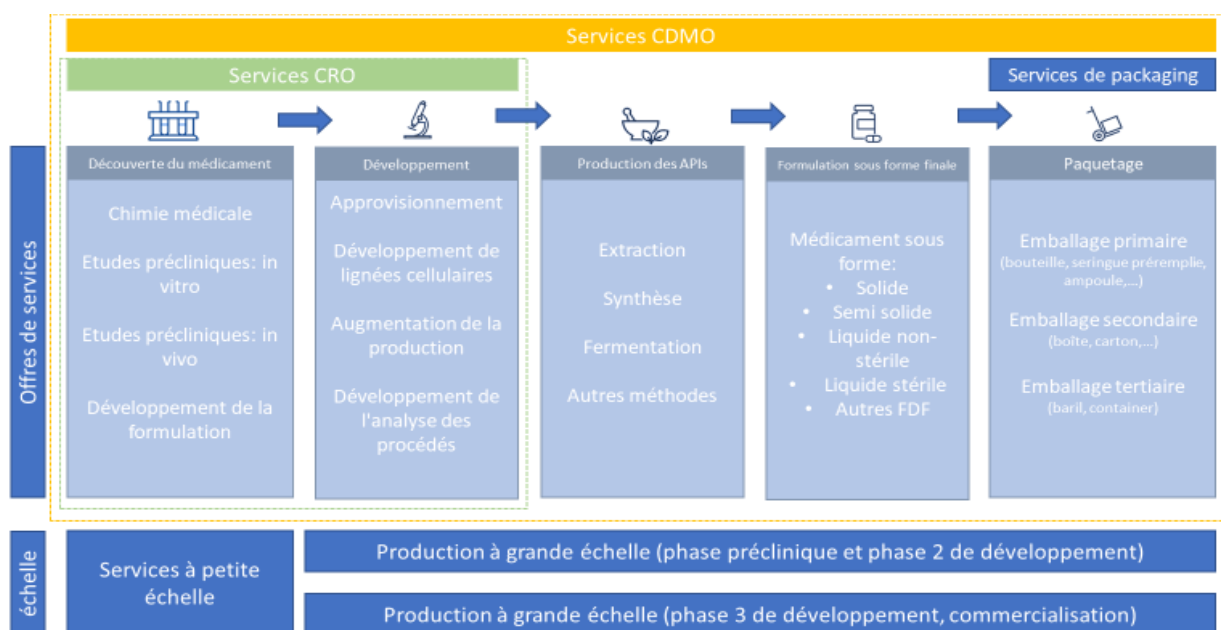


Schéma 6 : interprétation traduite depuis : *The Pharmaceutical CDMO industry is consolidating, EY 2017*

IV. Situation actuelle

Les entreprises de l'industrie des [CDMO](#) peuvent être séparées en deux catégories. Premièrement, les [CDMO](#) axés sur l'innovation qui offrent des services à haute valeur ajoutée en investissant dans de nouvelles technologies pour assister les entreprises pharmaceutiques dans le développement des médicaments les plus innovants. Les principaux services proposés incluent le développement de thérapies géniques et cellulaires, la fabrication de

biomédicaments et biosimilaires, et la production de principes hautement actifs (HPAPI), une nouvelle génération [d'APIs](#). Ces entreprises peuvent être particulièrement attrayantes pour les start-ups spécialisées en biomédicaments qui ne possèdent pas le capital nécessaire pour investir dans des capacités de fabrication en interne. Les [CDMO](#) axés sur l'innovation représentent moins de 10% des acteurs de l'industrie, mais environ 35% des revenus (Miller, 2020). La majorité de ces entreprises établissent leurs sites en Europe ou aux États-Unis afin de bénéficier des meilleures infrastructures et de la main-d'œuvre la plus qualifiée, mais également pour être à proximité des marchés régionaux où la demande de produits innovants est la plus élevée. Récemment, cette demande s'est également accentuée en Asie et les [CDMO](#) innovants ont par conséquent étendu leur activité à ces marchés.

Inversement, les [CDMO](#) axés sur la capacité de production évoluent dans un environnement très compétitif et proposent une offre peu différenciée. Les barrières à l'entrée sont plus faibles et les produits ciblés sont principalement les produits hors brevet. Les grandes capacités de production de ces [CDMO](#) leur permettent d'atteindre des économies d'échelle suffisantes pour être compétitifs et rentables malgré les marges très minces sur les génériques. Les [CDMO](#) axés sur de hautes capacités de production sont concentrés en Asie afin de bénéficier d'une main-d'œuvre bon marché et de réglementations favorables à leur activité.

V. L'industrie des CDMO en chiffre

L'industrie des [CDMO](#) était valorisée à \$90 milliards en 2019 et devrait atteindre \$117 milliards d'ici 2023 (Results, 2020). Cette croissance sera poussée par une volonté continue des entreprises pharmaceutiques à sous-traiter leurs opérations afin de réduire le temps de développement de leurs produits, baisser leurs dépenses et réallouer leurs ressources internes sur les activités essentielles. Les services de fabrication de médicaments, allant de la production d'APIs à la formulation sous forme finale, représentent 90% des revenus de l'industrie des [CDMO](#). Parmi ces services, la production [d'APIs](#) contribuait à la majorité des bénéfices générés. Cela est notamment dû au fait que près de 30% de la production [d'APIs](#) est sous-traitée, contre uniquement 22% pour les étapes de formulation sous forme finale (ibid.).

La majeure partie des [APIs](#) externalisés sont utilisés pour la production de médicaments chimiques. Les services de sous-traitance pour les médicaments biologiques sont moins fréquents, car leur processus de fabrication est beaucoup plus complexe et de nombreuses entreprises pharmaceutiques préfèrent garder ces opérations en interne. Par conséquent, seuls 13% des services de sous-traitance de fabrication de médicaments concernent des

médicaments biologiques (ibid.). Les 87% restants sont liés à la fabrication de médicaments chimiques originels ou génériques. La sous-traitance est beaucoup plus fréquente pour le segment des médicaments chimiques, car ces produits subissent une pression sur les prix plus importante que les biomédicaments, en particulier les génériques qui représentent 46% des revenus de l'industrie des [CDMO](#). Par conséquent, les multinationales pharmaceutiques tendent à fortement externaliser ces activités en choisissant le partenaire le performant en termes de coûts.

Concernant la répartition géographique, l'Asie est le plus grand marché pour les [CDMO](#) avec une valorisation à 44,1 milliards en 2018, contre 16,5 milliards pour l'Europe et 24,7 milliards pour l'Amérique du Nord (PwC, 2019). Cette distribution coïncide avec les revenus de l'industrie par segment de produits, puisque l'Asie dispose d'un avantage concurrentiel en matière de coûts de production, et que la majorité des revenus de l'industrie provient de la fabrication de services subissant une forte pression sur les prix, menant les entreprises les commercialisant à délocaliser leur production en Chine et en Inde principalement.

Ces données sur l'industrie des [CDMO](#) illustrent bien à quel point la fabrication de certains produits de l'industrie pharmaceutique, à savoir les médicaments chimiques, a été abandonnée par les multinationales dans une poursuite d'optimisation des coûts et une meilleure utilisation des ressources internes. Bien que la sous-traitance soit une pratique courante dans la plupart des secteurs, le risque dans le cas de l'industrie pharmaceutique réside dans le recours excessif aux [CDMO](#) asiatiques pour fournir ces services de sous-traitance, créant au sein de la [GVC](#) une dépendance d'approvisionnement envers un nombre restreint d'acteurs hautement concentré sur le plan territorial. Actuellement, cette dépendance se limite aux médicaments chimiques et plus particulièrement aux génériques. Cependant, ces produits représentent l'écrasante majorité des médicaments consommés dans le monde. Bien entendu, le fait que la production de médicaments biologiques soit pour l'instant peu externalisée mérite d'être souligné et est un point positif compte tenu de l'importance grandissante que ces produits sont amenés à avoir dans le futur. Cependant, les services de sous-traitance pour les produits biologiques sont également ceux connaissant la plus grande croissance au sein de l'industrie des [CDMO](#). Au vu du développement rapide et de la montée en gamme de l'industrie pharmaceutique en Asie, la [GVC](#) des biomédicaments pourrait connaître un scénario similaire et fragiliser davantage la sécurité d'approvisionnement en médicament en Europe.

2.4 Délocalisation de la GVC de l'industrie pharmaceutique vers l'Asie

Nous avons évoqué à de nombreuses reprises dans ce mémoire le rôle croissant de l'Asie, et plus particulièrement de la Chine et l'Inde, dans l'organisation de l'industrie pharmaceutique, mais sans jamais développer les raisons derrière ce changement de paradigme.

Dans cette section, nous allons analyser le développement de l'industrie pharmaceutique chinoise et indienne afin de mieux comprendre comment ces deux pays sont parvenus à occuper une position centrale dans la [GVC](#) des multinationales pharmaceutiques.

Pour ce faire, nous allons résumer l'évolution historique du secteur pharmaceutique en Inde et en Chine à partir de la fin du 20^e siècle puisque cette période correspond au début de la mondialisation de la [GVC](#) de l'industrie pharmaceutique.

À l'aide du [modèle OLI](#) (*Ownership, Location, Internalization*) de Dunning, nous serons en mesure de mieux comprendre les raisons qui ont poussés de nombreuses multinationales pharmaceutiques à développer leurs opérations en Chine et en Inde. Ce modèle permet de facilement évaluer la viabilité d'une opération d'expansion à l'étranger et d'identifier la meilleure stratégie pour s'implanter sur ce nouveau marché (Dunning, 1988). *Ownership* vise à déterminer les atouts dont dispose l'entreprise en interne pour disposer d'un avantage concurrentiel sur les entreprises présentes sur le marché étranger ciblé. Le volet lié à au lieu d'implémentation (*Location*) regroupe l'ensemble des avantages dont l'entreprise bénéficierait si elle établissait son activité dans le pays ciblé. Afin d'évaluer ces bénéfices, nous utiliserons le modèle en diamant théorisé par Michael Porter en 1990 pour identifier les avantages concurrentiels d'un pays sur le marché international (Porter, 1990). Enfin, le modèle de Dunning permet de déterminer l'intérêt qu'aurait une entreprise à opérer les activités délocalisées en interne plutôt que de les sous-traiter à un partenaire extérieur sur base des avantages d'internalisation (*Internalization*).

2.4.1 Pourquoi la Chine ?

1. Evolution historique

Entre 1940 et 1980, la Chine va faire prospérer son économie nationale à travers des politiques d'autosuffisance. Le pays va donc développer son industrie pharmaceutique pour répondre à la demande locale, et ce sans compter sur des ressources extérieures. Par conséquent, le secteur pharmaceutique chinois fut rapidement capable de couvrir l'ensemble des étapes de sa chaîne de valeur pour produire des médicaments de manière autonome. Les entreprises chinoises investissaient néanmoins très peu en R&D, et se contentaient plutôt de créer des

copies des médicaments développés par les laboratoires occidentaux, sans pour le moins respecter les mêmes niveaux de qualité, de sûreté et d'efficacité. Rapidement, les firmes pharmaceutiques chinoises devinrent de larges producteurs de [KSM](#) et intermédiaires, [d'APIs](#), et de médicaments génériques de faible qualité pour subvenir aux besoins domestiques.

En 1978, la Chine entame une série de réformes pour restructurer son économie en s'éloignant d'un système de planification centralisée au profit d'une économie de marché, avec notamment une politique plus ouverte au commerce international et aux Investissements Directs à l'Etranger (IDE). En 1992, la Chine ajouta les médicaments aux produits couverts par la législation sur la protection de la propriété intellectuelle instaurée en 1984. Ce changement offrit un premier cadre réglementaire pour la commercialisation de médicaments originels sur le marché chinois. Cependant, la présence des multinationales pharmaceutiques en Chine s'intensifia réellement à partir de fin 2002 grâce à l'entrée en vigueur de la nouvelle législation chinoise sur la protection de la propriété intellectuelle en conformité avec le TRIPS.

En plus de ce nouveau cadre institutionnel favorable à la pénétration du marché pharmaceutique chinois, les entreprises étrangères bénéficièrent d'autres facteurs venant accroître la demande en médicament durant la même période. Tout d'abord, le gouvernement chinois opéra une réforme de son système de soins de santé pour réduire la part des dépenses supportées par les ménages, et mettre en place une couverture santé universelle. La part de la population couverte par une assurance santé passa de 21% en 2003 à 93% en 2011 (Barber et al., 2013). Cette meilleure prise en charge des soins de santé par les services publics entraîna une hausse constante des dépenses de santé par habitant au cours de la même période, passant d'environ CN¥ 500 à CN¥ 1888, dont 50% destiné aux produits pharmaceutiques (Long et al., 2013). Ensuite, la demande en médicaments fut stimulée par le vieillissement de la population et une croissance du revenu par habitant. Ce second point a contribué à une augmentation de la demande en produits pharmaceutiques de meilleure qualité que ceux fabriqués par les entreprises locales. En effet, on estime que la différence de qualité perçue entre les génériques chinois et les produits originels des multinationales étrangères occidentales étaient telle que les premiers n'étaient pas considérés comme de réels substituts aux seconds. Les consommateurs chinois préféraient acheter des médicaments étrangers si leurs revenus le leur permettaient, même lorsque le prix des génériques chinois baissait (Wang, 2006). Par conséquent, l'augmentation du revenu par

habitant profita aux produits de marques étrangères qui virent leur part de marché augmenter au détriment des génériques, ces derniers passant de 65,8% de part de marché en 2005 à 61,4% en 2009 (Williams, 2013, p.56). Bien entendu, ce changement dans les habitudes de consommation des patients chinois n'aurait pas été possible sans l'harmonisation des droits de propriété intellectuelle octroyée par le TRIPS.

II. Application du modèle éclectique à l'expansion géographique vers la Chine

Le modèle [OLI](#) de Dunning permet de facilement évaluer la viabilité d'une opération d'expansion à l'étranger et d'identifier la meilleure stratégie pour s'implanter sur ce nouveau marché. En l'appliquant au marché pharmaceutique chinois, nous pourrions identifier les différentes raisons pour lesquelles tant de multinationales pharmaceutiques se sont engagées dans des [IDE](#) à destination de la Chine.

a. Ownership : les avantages spécifiques des multinationales

Pour pouvoir s'engager sur un marché étranger, une entreprise doit disposer d'avantages concurrentiels suffisants sur les firmes locales pour compenser les coûts et les risques liés à l'opération d'internationalisation. Les avantages spécifiques d'une firme peuvent être l'ensemble des ressources et actifs uniques, utiles, et non-imitables qui confèrent à l'entreprise qui les possède une longueur d'avance sur ses concurrents.

Dans notre cas, les multinationales pharmaceutiques disposaient au début des années 2000 d'avantages considérables sur les entreprises chinoises en matière de capacités d'innovation et de propriété intellectuelle. En effet, les entreprises chinoises avaient construit un modèle économique basé sur la fabrication de génériques copiant les médicaments développés en dehors de la Chine. Par conséquent, 97% des médicaments commercialisés par les entreprises chinoises sur leur marché domestique étaient des génériques. Ces produits représentaient 80% des médicaments vendus en Chine, tandis que les entreprises étrangères fournissaient presque l'ensemble des médicaments innovants (WHO, 2017). Ce modèle économique basé sur la production des génériques, couplé à un environnement réglementaire peu développé, résulta en de faibles investissements en R&D et une capacité d'innovation quasi inexistante. En 2007, l'intensité de la R&D du secteur pharmaceutique chinois était légèrement supérieure à 1% contre 8,27% et 26,57% pour l'Allemagne et les États-Unis respectivement (Qiu et al., 2014). Par conséquent, entre 2000 et 2008, seuls deux [NCEs](#) respectant les standards de qualité occidentaux furent développés en Chine, contre 193 aux USA au cours de la même période (Liang et al., 2011). En s'implantant en Chine, les multinationales pharmaceutiques

occidentales avaient donc à leur disposition un marché pharmaceutique sans aucun réel concurrent sur le segment des médicaments innovants.

Ensuite, les Big Pharma profitaient également d'une image de marque plus favorable par rapport aux entreprises chinoises. En effet, les consommateurs chinois ont une plus grande confiance envers les produits commercialisés par les multinationales étrangères qu'envers les produits locaux jugés de mauvaise qualité et souvent sujets à des scandales concernant leur sûreté. Comme mentionné précédemment, le consommateur chinois favorisait donc les produits pharmaceutiques étrangers si ses revenus le lui permettaient, et ce même si le prix des génériques chinois baissait. Par conséquent, l'avantage dont bénéficiaient les Big Pharma grâce à leur image leur permettait également de concurrer les entreprises chinoises sur leur segment de prédilection en commercialisant des génériques de marque reconnue. Le segment des génériques en Chine était d'autant plus intéressant pour les multinationales pour compenser les baisses de revenus engendrées par l'expiration des brevets d'une majeure partie de leur portfolio et leur difficulté à renouveler leur gamme de produits avec des médicaments innovants sous brevet. En 2010, le résultat net des 15 plus grandes firmes pharmaceutiques de l'époque baissa de 20,1% à la suite de l'expiration du brevet des blockbusters qui composaient leurs offres de produits respectives. La croissance des marchés pharmaceutiques émergents dominés par la vente de médicaments génériques étaient dès lors une opportunité de profits non négligeable (Chaudhuri, 2012, 47).

Enfin, les multinationales pharmaceutiques pouvaient pénétrer le segment des génériques de marque et des produits innovants grâce à leur vaste gamme de médicaments déjà commercialisée sur d'autres marchés. Ce large portfolio, associé aux ressources financières adéquates dont disposent les multinationales occidentales, leur permit de mettre en place des capacités de production dernier cri pour rapidement bénéficier des économies d'échelles importantes offertes par le marché chinois.

b. Location : les avantages spécifiques de la Chine (modèle diamant de Porter)

À ce stade de l'analyse, il est maintenant clair que les entreprises étrangères bénéficiaient de plusieurs avantages concurrentiels sur les firmes locales pour évoluer sur le marché pharmaceutique chinois. L'analyse du lieu d'implantation va nous permettre d'identifier les différents avantages dont profiteraient les multinationales pharmaceutiques si elles décidaient de réaliser certaines étapes de leur chaîne de valeur en Chine en investissant dans le pays sous forme d'IDE ou en sous-traitant ces étapes à des partenaires locaux. Le modèle

du Diamant de Porter est un excellent outil pour effectuer cette analyse puisqu'il permet de relever les différents éléments au sein d'un environnement national qui impactent positivement la compétitivité des entreprises domestiques par rapport à d'autres pays.

La stratégie, la structure et la rivalité entre les entreprises locales

Avant l'arrivée des multinationales étrangères, le marché pharmaceutique chinois était extrêmement fragmenté, avec plus de 5000 entreprises engagées dans la fabrication de médicaments dans le pays (Yu et al., 2010). Aucune d'entre elles n'était d'une taille comparable à celle des multinationales étrangères. De plus, la faible marge bénéficiaire sur les produits fabriqués localement ne leur permettait pas d'investir davantage en R&D pour espérer monter en gamme et concurrencer les multinationales étrangères avec de meilleurs génériques ou des produits originels. Les barrières à l'entrée du marché pharmaceutique étaient relativement basses à cause du manque de régulation du marché au niveau de la qualité et la sûreté des médicaments.

État de la demande

Au début des années 2000, la Chine possédait le plus large marché national du monde avec plus de 1,3 milliards d'habitants en 2005. Au cours de la même année, les ventes de produits pharmaceutiques ont augmenté de 20,4%, et ont continué à croître à un taux annuel moyen de 23,9% jusqu'en 2010. À titre de comparaison, en 2005, les ventes de produits pharmaceutiques enregistraient une hausse annuelle de 5,2% aux États-Unis, et de 7,1% en Europe (Chu, 2006). Estimée à respectivement \$265,7 milliards et \$169,5 milliards, la valeur de ces marchés occidentaux surpassait toujours largement celle du marché pharmaceutique chinois, qui en 2010 enregistra des ventes annuelles estimées à \$41,1 milliards, faisant de la Chine le troisième plus large marché mondial en termes de ventes. Cette croissance phénoménale du marché pharmaceutique chinois fut stimulée par de nombreux facteurs sociodémographiques comme le vieillissement de la population ou l'amélioration du niveau de vie des habitants et une augmentation de leurs revenus, leur permettant d'allouer un plus grand budget aux dépenses en soins de santé. Le processus d'urbanisation a également favorisé l'augmentation des ventes de produits pharmaceutiques, car les populations urbaines dépensaient jusqu'à trois fois plus en soins de santé que les populations rurales (Long et al., 2013b). De manière plus générale, une évolution des habitudes de consommation de médicaments de la population a pu être observée au cours des années 2000, encouragée notamment par l'amélioration du système de soins de santé offrant une meilleure couverture des dépenses liées à l'achat de médicaments. Une nouvelle habitude de consommation que

nous avons déjà mentionnée est la préférence croissante pour les médicaments des multinationales étrangères au détriment des génériques locaux. De ce fait, la consommation croissante de médicaments dans un pays aussi grand que la Chine offre un vaste marché potentiel aux entreprises et la possibilité de générer d'immenses économies d'échelle.

Industries connexes

L'industrie chimique est le fournisseur le plus important de l'industrie pharmaceutique chimique (Albu et al., 2016). Par conséquent, un secteur chimique développé en amont de la chaîne de valeur favorise la compétitivité de l'industrie pharmaceutique qui peut plus facilement se fournir en matières premières. L'industrie chimique chinoise a pris énormément d'ampleur ces dernières décennies grâce à des politiques gouvernementales favorables et une consommation domestique en croissance. Le développement de la Chine dans ce secteur peut être démontré dans sa contribution grandissante dans les ventes mondiales de produits chimiques. Historiquement, ce marché était dominé par les USA et l'Europe qui respectivement représentaient 29% et 25% des ventes mondiales en 2006. Quatre ans plus tard, ces parts baissèrent considérablement (21% pour l'Europe et 17% pour les États-Unis) au profit de la Chine qui fut à l'origine de 24% des ventes mondiales de produits chimiques, devenant ainsi le contributeur majeur de ce secteur (Crisil, 2019). L'essor de l'industrie chimique chinoise a indéniablement bénéficié à la compétitivité du secteur pharmaceutique national au niveau du prix des APIs et substances intermédiaires. Cet avantage concurrentiel par les coûts est d'autant plus important compte tenu du segment sur lequel l'industrie pharmaceutique chinoise se distingue, c'est-à-dire la production à large échelle de produits pharmaceutiques et [APIs](#) à faible valeur ajoutée.

État des facteurs de production

Nous avons mentionné précédemment l'avantage majeur que possède l'industrie pharmaceutique chinoise en matière de coûts grâce à l'abondante main-d'œuvre bon marché disponible et la proximité des matières premières via une industrie chimique nationale performante. Nous pouvons également ajouter que la Chine dispose d'une large quantité de ressources minérales nécessaires pour la production [d'APIs](#) comme des réserves de phosphate, de manganèse, de cuivre, et bien d'autres. Cependant, ces bénéfices sont liés à des facteurs de production basiques qui ne garantissent pas d'avantages concurrentiels sur le long terme, contrairement aux facteurs de production avancés. C'est pour cette raison qu'au début des années 2000, la majorité des activités externalisées en Chine ou réalisées par les entreprises chinoises pour leur marché domestique étaient à faible valeur ajoutée. Face à ce

constat, le gouvernement chinois encourage depuis plusieurs années une montée en gamme de l'industrie pharmaceutique nationale. Le 12^e plan quinquennal de développement économique couvrant la période 2011-2015 soulignait déjà la nécessité pour les entreprises chinoises de consolider leur part de marché et accroître leurs investissements en nouvelles technologies et R&D afin de devenir des acteurs innovants du secteur.

Rôle du gouvernement

Le gouvernement chinois a rapidement réalisé que l'industrie pharmaceutique nationale serait bien plus compétitive en se focalisant sur la production de médicaments à plus haute valeur ajoutée. En effet, on estime que la marge bénéficiaire moyenne sur la production d'APIs est inférieure à 10%, contre en moyenne 20% à 30% pour les [FDE](#) (Bumpas & Betsch, 2009). Pour motiver l'industrie à davantage innover, le gouvernement a investi \$1,6 milliards en subsides pour le développement de nouveaux médicaments entre 2011 et 2015, en fixant comme objectif que chaque entreprise pharmaceutique chinoise alloue 5% de leurs revenus à la R&D. Le gouvernement chinois compte également sur des sources d'investissement extérieures en offrant une série de subsides financiers et autres mesures incitatives (déduction de 150 % des dépenses de R&D allouées au développement de nouveaux produits, réduction de l'impôt sur les sociétés, etc.) aux entreprises s'engageant dans des [IDE](#) à destination de la Chine pour établir leurs opérations de production ou de R&D (PwC, 2008). Ces initiatives sont cruciales pour augmenter l'attractivité du marché chinois et inciter les entreprises étrangères innovantes à s'implanter dans le pays et accélérer le transfert de connaissances et de technologies au profit des entreprises locales. Pour faciliter ces interactions, le gouvernement chinois a établi une série de zones économiques spéciales et parcs industriels propices au regroupement d'entreprises locales et étrangères du secteur pharmaceutique (WHO, 2017). Ces zones offrent de multiples avantages économiques comme des subsides et prix réduits pour l'achat de nouvelles infrastructures conformes aux standards internationaux. Malgré tout, les firmes locales les plus modestes ne seront pas en mesure d'effectuer cette transition, participant à la consolidation du marché recherché par le gouvernement chinois pour créer des acteurs du secteur plus performants. Cette consolidation de l'industrie pharmaceutique chinoise faisait déjà partie du plan 10^e plan quinquennal de développement économique dans lequel le gouvernement indiquait son souhait de supprimer 30% des petites entreprises peu performantes du secteur entre 2001 et 2005. Bien que ce renforcement du cadre réglementaire mène de nombreuses entreprises à

mettre fin à leur activité, il est malgré tout nécessaire pour soutenir la croissance soudaine et continue de l'industrie pharmaceutique chinoise et son expansion à l'international.

Concernant la main d'œuvre, la Chine a mis en place des mesures pour faciliter le rapatriement de scientifiques chinois depuis l'étranger, tout en développant également le système éducatif médical pour former davantage de scientifiques qualifiés sur le territoire chinois. Le nombre de diplômés universitaires en sciences médicales a augmenté de façon spectaculaire, passant de 51 800 en 2002 à 182 900 en 2018 (W. Wang, 2021).

c. Internalisation : Les avantages de l'internalisation

Les multinationales étrangères ont opté pour différentes stratégies d'expansion de marché selon le degré de contrôle qu'elles voulaient maintenir sur les opérations et la nature de ces activités. Comme nous l'avons vu, les entreprises occidentales bénéficient de nombreux avantages sur les firmes locales, notamment en matière d'innovation, de gamme de produits, ou d'image de marque auprès des consommateurs. Il peut donc sembler plus intéressant de réaliser les activités de la chaîne de valeur délocalisées en interne à travers des IDE pour bénéficier de ces nombreux atouts concurrentiels.

Cependant, le marché chinois reste relativement délicat à appréhender du fait de sa complexité réglementaire et sa fragmentation. En effet, le marché pharmaceutique chinois comptait dans les années 2000 plus de 5000 entreprises engagées dans la fabrication de médicaments et plus de 13000 distributeurs de produits pharmaceutiques différents (Giniat et al., 2011).

Pour ces raisons, de nombreuses entreprises étrangères ont choisi de pénétrer le marché chinois à l'aide d'une entreprise déjà présente sur le territoire. Une forme privilégiée [d'IDE](#) fut l'acquisition de fabricants locaux de produits génériques pour directement obtenir une connaissance du marché et un point d'entrée à partir duquel lancer leurs produits de marque. Cette stratégie permet également aux entreprises occidentales de bénéficier rapidement d'une meilleure visibilité auprès des consommateurs. La Chine devint rapidement l'une des destinations les plus attrayantes pour les fabricants de médicaments étrangers souhaitant s'implanter en Asie via une M&A. L'acquisition d'entreprises pharmaceutiques chinoises par des firmes européennes ou américaines représentait 67% des M&A du pays en volume en 2011 contre 43% en 2005. La valeur et la fréquence des transactions augmentèrent également drastiquement au cours de la même période (Deloitte, 2011). Les activités concernées par ces opérations d'acquisitions sont très variées et peuvent impliquer des entreprises chinoises

engagées dans la prestation de services en amont dans la chaîne de valeur pharmaceutique (acquisition de Beijing Skywing Technology par Merck en 2011), dans la fabrication de génériques (acquisition de Guangdong BeiKang Pharmaceutical par AstraZeneca en 2011), spécialisées dans la production de produits innovants notamment des biomédicaments (acquisition de 85% des parts de Zhejiang Tianyuan Bio-Pharmaceutical par Novartis en 2011), ou simplement la distribution de produits pharmaceutiques (acquisition de TCT International par Hologic en 2011).

La joint-venture ou coentreprise est une autre forme [d'IDE](#) très populaire auprès des entreprises occidentales s'implantant en Chine. Dans les années 90, cette stratégie était la plus courante, car la législation du pays restreignait la création d'entreprises à capitaux exclusivement étrangers (Long, 2005). À partir de 2001, cette restriction fut levée et les filiales contrôlées par des entreprises étrangères devinrent une forme de plus en plus populaire [d'IDE](#) au détriment des joint-ventures. Malgré tout, de nombreuses alliances de ce type furent formées entre des entreprises occidentales désirant pénétrer le marché chinois à l'aide d'acteurs locaux. Contrairement aux fusions & acquisitions, les joint-ventures permettent un partage des coûts et des risques entre les partenaires qui vont également mettre en commun leurs ressources respectives pour générer des économies d'échelles et des effets de synergie.

Dans le secteur pharmaceutique, les joint-ventures créées autour d'un projet commun, souvent le développement et la commercialisation de nouveaux produits, sont très fréquentes. Nous pouvons mentionner comme exemple l'alliance entre GSK et Walvax visant à développer de nouveaux vaccins pédiatriques pour le marché chinois.

Enfin, les activités de R&D furent également sujettes à de nombreux IDE à destination de la Chine sous forme de joint-ventures ou [d'investissements greenfield](#). Encouragées par la croissance du marché chinois et les politiques incitatives du gouvernement, la plupart des multinationales pharmaceutiques avaient déjà établi leur centre de recherche en Chine au début des années 2010.

Au total, les firmes pharmaceutiques européennes et américaines auraient investi plus d'un milliard de dollars entre 2009 et 2011 dans la mise en place de capacités de R&D et de production adaptées aux besoins locaux (Giniat et al., 2011). La valeur totale des IDE destinés au marché pharmaceutique chinois est passée de \$500 millions en 2006 à \$2,1 milliards en 2016 (Li et al., 2017).

Sous-traitance stratégique avec les CDMO chinois

À la suite de son ouverture économique, la Chine est rapidement devenue une destination privilégiée pour les entreprises pharmaceutiques désirant externaliser certaines étapes de leur chaîne de valeur. Les [CDMO](#) chinoises sont extrêmement compétitives au niveau des prix, critère principal dans le choix d'un sous-traitant pour les activités à faible valeur ajoutée. Traditionnellement, les [CDMO](#) chinoises furent les partenaires habituels pour la sous-traitance de la fabrication d'APIs grâce à la proximité des matières premières et la présence d'une main-d'œuvre bon marché, mais suffisamment qualifiée pour mener à bien ces opérations. En effet, on estime que les entreprises pharmaceutiques pouvaient réduire de 80% les coûts de production en effectuant le processus de fabrication en Chine plutôt qu'en Occident (PwC, 2008). De telles économies ont incité plusieurs entreprises pharmaceutiques à sous-traiter une part croissante de leur activité à des partenaires chinois. C'est le cas par exemple d'AstraZeneca qui a décidé de progressivement stopper sa production [d'APIs](#) en interne via des sites établis en Europe au profit d'un approvisionnement extérieur en provenance de Chine (Barnes, 2008).

Dès lors, la production chinoise [d'APIs](#) est rapidement devenue hautement orientée vers l'exportation. En 2005, elle était estimée à \$4,4 milliards dont 77% étaient destinés à l'export (Bumpas & Betsch, 2009). Les principales destinations de ces [APIs](#) étaient l'Europe (27,47%), les États-Unis (20,22%), l'Inde (8,88%) et le Japon (7,12%). Les produits exportés étaient principalement l'acide citrique, les Vitamines C et E, le paracétamol, la pénicilline, et la tétracycline (Wu, 2005). En outre, l'exportation de médicaments sous formes finale était bien plus faible, car peu de fabricants chinois étaient autorisés à commercialiser des [FDF](#) sur les marchés développés à cause de la différence de standard de qualité. Malgré tout, les [CDMO](#) chinois représentaient déjà en 2010 14,3% du marché mondial des [CDMO](#) et leur croissance perdura jusqu'à aujourd'hui. Du côté des [CRO](#), la Chine bénéficie également d'un avantage significatif grâce à sa large population qui facilite le recrutement de patient et peut de ce fait réduire la durée des essais cliniques de 30% et leurs coûts de 60% (PwC, 2008).

III. Situation actuelle

Aujourd'hui, La Chine représente 12% du marché mondial de produits pharmaceutiques, faisant du pays le deuxième plus grand marché national au monde avec \$169.4 milliards de dépenses en 2021, chiffre qui devrait croître de \$35 milliards par an pour atteindre \$205

milliards d'ici 2026. Si l'on considère l'Europe⁶ comme un marché unique, les dépenses annuelles de cette région s'élevaient à \$209,7 milliards en 2021 (IQVIA, 2022).

La Chine est toujours reconnue comme le principal fournisseur [d'APIs](#) au monde et représente aujourd'hui entre 30% et 40% du marché mondial [d'APIs](#). Les 12 400 fabricants [d'APIs](#) que compte le pays exportent environ 900 variétés de principes actifs différentes vers l'Europe, faisant de la Chine la principale source [d'APIs](#) du Vieux Continent. Inversement, l'Europe est aussi le premier partenaire commercial de la Chine pour l'exportation de substances actives (Wang, 2020). Malgré sa volonté de monter en gamme, l'industrie pharmaceutique chinoise reste principalement plébiscitée pour l'approvisionnement en [API](#) intermédiaires chimique et grâce à son industrie chimique compétitive en amont. Cependant, la dépendance envers la Chine pour l'approvisionnement de certaines variétés [d'APIs](#) et intermédiaires devient problématique. La Chine est le principal fournisseur mondial de matières premières nécessaires à la production d'antibiotiques. Le rôle de la Chine dans la production de médicaments antipyrétiques et analgésiques tels que le paracétamol, l'aspirine et la noramidopyrine est relativement important ; la production chinoise de paracétamol représentant 50% de la production mondiale totale. Il arrive même parfois que la Chine soit l'unique producteur d'une variété de principes actifs nécessaire à la fabrication d'un médicament, comme l'antibiotique vancomycine (ECHEMI, 2022). Bien que ces types [d'APIs](#) ne soient pas innovants au sens où on l'entend dans le secteur pharmaceutique, ils sont malgré tout utilisés en grande quantité pour traiter une multitude de maladies et maux divers. Ce type de médicaments fut notamment grandement nécessaire durant la pandémie de COVID-19 et commença à manquer lorsque la Chine restreignit ses exportations, expliquant pourquoi cet événement mit davantage la lumière sur la dépendance de l'Europe envers l'Asie pour l'approvisionnement de certains produits pharmaceutiques.

Malgré la notoriété de la Chine en matière de production [d'APIs](#), l'importance de ces produits dans les exportations chinoises de produits pharmaceutiques a baissé ces dernières années au profit des produits sous forme finale. Les producteurs locaux restent néanmoins focalisés sur la fabrication de génériques qui représentent plus de 95% de leur offre sur le marché domestique.

⁶ Les dépenses prises en compte pour l'Europe se limitent à celles de l'Allemagne, la France, L'Angleterre, l'Italie, et l'Espagne

Le gouvernement chinois maintient ses efforts pour encourager la montée en gamme de l'industrie pharmaceutique nationale afin de faire la Chine le centre de l'innovation pharmaceutique. Le segment des médicaments biologiques est l'un des principaux domaines d'investissement, tant en termes de R&D que de production, que le gouvernement chinois souhaite promouvoir. Au cours de ces dernières années, plus de \$600 millions de subsides annuels auraient été alloués à la R&D en biotechnologies dans le pays. Les médicaments biologiques représentent encore une faible part des revenus de l'industrie pharmaceutique chinoise (12% en 2017). Cependant, le marché chinois des biomédicaments a récemment connu une croissance soutenue, surpassant la croissance moyenne du marché mondial des médicaments biologiques, faisant de la Chine le deuxième plus grand marché national de biomédicaments en termes de vente (Pategou, 2019). Les entreprises biopharmaceutiques chinoises deviennent de plus en plus innovantes et représentent une part croissante de biomédicaments en cours de développement dans le pays. Cette tendance devrait se prolonger dans le futur avec un [TCAC](#) de 13,3% jusqu'en 2030, stimulée notamment par les besoins croissants en traitement oncologique en Chine et les politiques favorables au développement de l'industrie biopharmaceutique, comme en octobre 2017 avec l'amélioration du régime réglementaire relatif aux médicaments biologiques afin d'encourager l'innovation technologique et la compétitivité du secteur. Le développement des biosimilaires est également encadré via les nouvelles lignes directrices publiées en 2015 définissant le cadre réglementaire pour leur production en Chine.

La Chine a récemment publié son 14^e plan quinquennal de développement économique couvrant la période 2021-2025 dans lequel elle réitère l'importance stratégique du secteur pharmaceutique et le besoin pour les entreprises locales d'être à la pointe de l'innovation à l'échelle internationale. Cette stratégie, déjà initiée au cours des plans quinquennaux précédents, devrait créer un environnement idéal au développement de l'industrie biopharmaceutique dans le pays, et donc attirer encore plus de multinationales à renforcer leur présence dans le pays. Certaines de ces entreprises comme AstraZeneca, Novartis, ou Novo Nordisk occupent déjà de solides positions sur le marché chinois avec entre 8% et 10% de parts de marché en 2019. Les Big Pharma restent les principaux producteurs de blockbuster pour le marché chinois. Parmi les 10 produits pharmaceutiques les plus vendus dans le pays en 2017, 7 sont commercialisés par des laboratoires occidentaux. Une part croissante des revenus des multinationales pharmaceutiques est générée par les marchés asiatiques, avec la

Chine en tête de file. Entre 1995 et 2005, aucun Big Pharma n'avait plus de 20% de leurs revenus provenant de marchés émergents. Entre 2005 et 2015, la plupart d'entre eux avaient développé leurs offres de produits pharmaceutiques dans ces marchés au point où ceux-ci représentaient jusqu'à 35% de leurs revenus (Gautam & Pan, 2016). L'intérêt croissant pour le marché chinois est légitime compte tenu des politiques adoptées dans le pays et la croissance du marché domestiques deux fois supérieurs aux pays européens durant ces dernières années (EFPIA, 2022).

Par conséquent, les multinationales pharmaceutiques transfèrent de plus en plus de leurs ressources vers le marché asiatique au détriment de leurs opérations implantées en Europe. Déjà en 2011, des entreprises comme Sanofi, Pfizer ou GSK, réduisaient progressivement leurs personnels établis en Europe ou aux USA pour renforcer leur présence en Chine (Giniat et al., 2011). Le [CDMO](#) suisse Lonza avait également opéré en 2010 la fermeture de plusieurs sites en Europe et aux USA afin de relocaliser la majorité de son activité en Asie. Plus récemment, Sanofi avait annoncé en 2018 l'ouverture d'un nouveau centre de R&D en Chine avec l'objectif de recruter 300 chercheurs locaux. Un an plus tard, le groupe pharmaceutique français annonçait sa volonté de supprimer 466 postes alloués à la R&D en Europe. En 2019, Merck déclara vouloir procéder aux licenciements de plus de 200 employés engagés dans la production et la R&D de médicaments sur le site français de Mirabel à Riom. En avril 2022, Merck signa un accord pour l'expansion de l'activité de son site de production situé dans la zone industrielle de Wuxi en Chine. Cet investissement de €100 millions sur six ans devrait créer 1.000 nouveaux emplois et renforcer la présence de la firme américaine en Asie. À travers ces exemples, nous pouvons observer qu'au-delà de l'approvisionnement en matières premières et APIs, c'est bien l'ensemble de la chaîne de valeur qui est concernée par le processus de délocalisation des activités de l'industrie pharmaceutique.

Enfin, les efforts du gouvernement chinois pour faire monter en gamme l'industrie pharmaceutique concernent également une amélioration des normes environnementales appliquées au secteur. Après avoir « déclaré la guerre à la pollution » en 2014, le pays a progressivement renforcé les restrictions à l'égard de la production et l'utilisation de produits chimiques nocifs. En 2010, l'industrie pharmaceutique était déjà considérée comme l'un des secteurs les plus polluants du pays. Le ministère chinois de la protection de l'environnement avait alors émis des règles plus strictes pour réguler le rejet de déchets pharmaceutiques dans l'environnement. Ces nouvelles normes ne furent globalement pas respectées par les

producteurs [d'APIs](#) du pays qui ne souhaitent pas améliorer leur gestion des déchets par crainte que ces coûts supplémentaires ne portent préjudice à leur compétitivité. Cependant, la nouvelle guerre contre la pollution initiée par le gouvernement chinois l'a incité à considérablement renforcer ses efforts pour contrôler le degré de conformité aux normes environnementales des sites de fabrication de produits pharmaceutiques. Plusieurs milliers de sites à travers le pays furent contraints de cesser leur activité, perturbant fortement les chaînes d'approvisionnement locales et internationales. Bien que ces mesures soient bénéfiques à l'industrie pharmaceutique chinoise sur le long terme, le respect des normes environnementales induit des dépenses supplémentaires pour opérer en Chine qui viennent partiellement nuire à l'avantage sur les coûts dont dispose le pays dans l'industrie pharmaceutique et pourrait donc accélérer une éventuelle relocalisation des activités des multinationales en Europe (Mullin, 2018).

2.4.2 Pourquoi l'Inde ?

1. Evolution historique

En quelques décennies, l'Inde est parvenue à développer son industrie pharmaceutique nationale au point que le pays est aujourd'hui considéré par certains comme la pharmacie du Monde. Un tournant majeur dans l'évolution de l'industrie pharmaceutique indienne fut le changement de la loi sur la protection par brevet des produits pharmaceutiques en 1972. À partir de cette année, la protection fut attribuée seulement au processus de production du médicament, et non plus au produit final. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques indiennes étaient autorisées à reproduire les médicaments originels d'autres laboratoires à condition que le processus de production diffère suffisamment de celui du détenteur du brevet. En tirant profit de cette modification, les laboratoires indiens devinrent experts en *reverse engineering*, c'est-à-dire la décomposition des paramètres de formulation d'un produit pharmaceutique sous brevet, incluant notamment le processus de production, afin d'en développer une version générique (Bansal & Koradia, 2020). Avec l'aide de l'État, ce changement réglementaire permit aux entreprises indiennes d'accroître leur offre de médicaments génériques pour le marché local et les pays en voie de développement, et mettre ainsi fin au monopole des multinationales pharmaceutique en Inde. Dans les années qui suivirent, ces dernières mirent fin à la majorité de leurs activités de R&D en Inde, mais maintinrent toujours une présence limitée pour produire des médicaments d'entrée de gamme pour le marché domestique.

À partir de 2005, la protection par brevet sur les produits pharmaceutiques fut réintroduite dans la *Patent Act* de l'Inde pour s'aligner avec le [TRIPS](#). L'industrie pharmaceutique indienne prospéra énormément entre 1972 et l'entrée en vigueur du [TRIPS](#), devenant le 4^e plus grand marché pharmaceutique du monde en volume et le 13^e en valeur. En 30 ans, la valeur de l'industrie pharmaceutique indienne passa de \$2,1 millions à \$5,3 milliards (Greene, 2007 ; Ghai, 2010). À partir de 1990, l'Inde était devenue autosuffisante pour la production de [FDF](#) et était proche de le devenir pour son approvisionnement en APIs. En 2006, les firmes indiennes fournissaient 95% du marché pharmaceutique domestique, contre 20% en 1970 (Haley & Haley, 2012).

Flexibilités du *Patent Act*

Comme pour la Chine, les entreprises indiennes s'étaient spécialisées dans la production de génériques et [APIs](#). Pour éviter que la compétitivité de ces firmes ne soit trop impactée par le renforcement de la protection des brevets, le gouvernement indien tira profit de l'Article 70 (3) du [TRIPS](#) pour continuer à fabriquer des produits pharmaceutiques considérés comme appartenant au domaine public en Inde. De plus, le *Patent Act* de 2005 utilise des flexibilités octroyées par le [TRIPS](#) aux pays membres pour élaborer leurs lois sur les brevets. L'Inde a ainsi inclus la Section 11A (7) et la Section 3 (d) à sa législation pour favoriser la production de génériques dans son pays et donc l'activité de ses entreprises. La Section 3 (d) fut la plus contestée par les multinationales pharmaceutiques, car elle les empêchait en quelques sortes de rallonger la durée de brevets sur des produits existants en démontrant une amélioration de sa formulation initiale ou une nouvelle utilisation thérapeutique au médicament. Cette pratique est communément appelée *evergreening* dans le secteur pharmaceutique. Cependant, la Section 3 (d) du *Patent Act* de 2005 empêche cette pratique puisqu'elle stipule que la découverte d'une nouvelle forme de substance connue, ou la découverte d'une nouvelle utilisation à une substance connue ne peut pas être brevetable. Par exemple, l'Aspirine était initialement utilisée comme analgésique, mais son utilisation dans le cadre du traitement de maladies cardio-vasculaires fut plus tard découverte. Sous le *Patent Act* de 2005, cette nouvelle utilisation ne confère pas au laboratoire d'origine le droit de rebreveter son médicament (Sharma, 2014).

II. Application du paradigme éclectique à l'expansion géographique vers l'Inde

a. Ownership : les avantages spécifiques des multinationales

L'industrie pharmaceutique indienne partage de nombreuses similarités avec l'industrie chinoise, notamment leur spécialisation commune dans la fabrication de médicaments génériques et [APIs](#). Par conséquent, les différents avantages concurrentiels des multinationales étrangères sur l'industrie pharmaceutique chinoise s'appliquent également à celle de l'Inde.

Tout d'abord, en matière d'innovation, les entreprises indiennes focalisaient principalement leurs efforts en R&D sur le *reverse engineering* et l'imitation d'autres médicaments afin d'en développer des versions génériques et pouvoir introduire des brevets de procédé sous la législation pré-[TRIPS](#). En contrepartie, l'industrie pharmaceutique indienne allouait peu de ressources à la découverte de [NCE](#), environ un quart de son budget R&D qui lui-même était relativement bas par rapport aux entreprises occidentales. En 2004, l'industrie indienne réinvestissait l'équivalent de 1,6% de ses ventes en R&D, contre 15% pour l'industrie pharmaceutique occidentale (Haley & Haley, 2012). Parmi les entreprises indiennes, certaines tentèrent malgré tout d'opérer un changement stratégique en investissant davantage dans le développement de [NCE](#). Ces entreprises, comme Dr Reddy ou Ranbaxy, allouèrent une plus grande part de leurs revenus à la R&D (environ 9,4% en 2010), mais ne parvinrent pas à se démarquer comme de réels acteurs innovants du secteur pharmaceutique. Malgré plus de 200 molécules en pipeline depuis les années 90, il fallut attendre 2013 pour qu'un laboratoire indien parvienne à développer une [NCE](#) avec la commercialisation du Lipaglyn par Zydus Cadil (Ramakrishnan, 2015). Nous pouvons dès lors soutenir que le cadre réglementaire offert par le *Patent Act* de 1972 a permis l'émergence d'une industrie pharmaceutique performante pour la production de médicaments génériques, mais n'offrait pas un cadre propice à la découverte de nouveaux médicaments. L'Inde reste par conséquent très dépendante des firmes étrangères pour le développement et l'approvisionnement en médicaments innovants.

Ensuite, contrairement à la situation rencontrée en Chine, les multinationales pharmaceutiques bénéficiaient déjà d'une forte visibilité sur le marché indien avant l'entrée en vigueur du [TRIPS](#). En effet, de nombreuses entreprises comme Pfizer, Novartis ou GSK possédaient des filiales en Inde depuis plusieurs décennies. GSK était d'ailleurs leader du marché pharmaceutique indien en 1992 avec 5,6% de part de marché (Mehta, 1998). Les multinationales dominaient également le segment des médicaments sans prescription, Pfizer représentant 5,1% du marché, Sanofi 5% et Johnson & Johnson 4,8% en 2006 (Greene, 2007).

Ces filiales pouvaient soit distribuer les produits pharmaceutiques sous le même nom que l'entreprise mère, soit cette dernière avait créé une nouvelle marque pour commercialiser des médicaments d'entrée de gamme destinés au marché indien. Dans les deux cas, la plupart des Big Pharma bénéficiaient déjà d'une porte d'entrée sur le marché indien lors du changement de législation pour intensifier leur présence dans le pays, et ce même sur le segment des génériques. En effet, étant donné la croissance considérable de ce segment dans les pays émergents, et la chute des brevets à laquelle faisait face l'industrie pharmaceutique occidentale, les Big Pharma s'intéressaient de plus en plus à la commercialisation de génériques. Cependant, là où ce type de produits était de mauvaise qualité sur le marché chinois, les génériques indiens étaient et sont encore aujourd'hui considérés comme tout aussi performants que les génériques de marque. La compétition sur ce segment était donc bien plus intense que celle rencontrée en Chine.

Enfin, malgré la croissance soutenue qu'ont connue les entreprises pharmaceutiques indiennes, elles ne sont pas encore d'une taille comparable aux multinationales occidentales et génèrent beaucoup moins de revenus que ces dernières puisque leur activité se focalise sur des opérations à faible valeur ajoutée. 45% de l'industrie pharmaceutique indienne est consacré à la production [APIs](#), et le reste à la formulation sous forme finale de médicaments génériques. En 2005, la plus grande entreprise pharmaceutique indienne, Ranbaxy Laboratories, a enregistré un chiffre d'affaires de \$776,8 millions, contre près de \$40 milliards pour GSK. Par conséquent, les entreprises pharmaceutiques indiennes ne possédaient pas encore les capacités financières dont disposaient les multinationales occidentales pour opérer à l'international de manière agressive à travers des [IDE](#) et développer leur activité.

b. Location : Les avantages spécifiques de l'Inde (modèle diamant de Porter)

La stratégie, la structure et la rivalité entre les entreprises locales

L'essor rapide de l'industrie pharmaceutique indienne depuis les années 70 en fit l'une des industries les plus attrayantes du pays, son niveau de rentabilité dépassant même d'autres secteurs stratégiques comme l'industrie alimentaire, de la machinerie ou du matériel de transport (Dhar & Joseph, 2019). Ces perspectives de profits ainsi que les barrières relativement faibles à l'entrée d'une industrie pharmaceutique centrée sur des produits à faible valeur ajoutée, incitèrent de nombreuses entreprises à intégrer ce marché. Ce dernier devint rapidement hautement compétitif ; le nombre d'entreprises pharmaceutiques actives dans le pays passa de 2 257 en 1970 contre 10 563 en 2007, dont 8 174 engagées dans la fabrication de FDF, et les 2 389 restants dans la production d'APIs et intermédiaires (Akhtar,

2013). Parmi ces entreprises locales, certaines devinrent des actrices majeures du secteur, comme Dr. Reddy, Ranbaxy, Cipla, Lupin, ou Cadila. L'émergence de telles firmes participa à la consolidation de l'industrie pharmaceutique indienne. Entre 1999 et 2012, les 10 plus grandes entreprises pharmaceutiques du pays représentaient environ 35% du marché national en Inde, contre entre 15% et 18% au cours de la même période en Chine (Chen et al., 2019).

Face à une saturation de l'offre sur le marché domestique et un environnement de plus en plus compétitif, les plus larges entreprises pharmaceutiques indiennes commencèrent à orienter leur activité vers l'étranger. Les pays occidentaux offraient des opportunités de profits intéressantes du fait des prix plus élevés pratiqués sur ces marchés. Entre 1995 et 2005, la valeur des exportations indiennes de produits pharmaceutiques passa de moins de \$600 millions à \$5,2 milliards (Greene, 2007). Les infrastructures indiennes et les produits pharmaceutiques qui y étaient fabriqués étaient de qualité suffisante pour répondre aux critères occidentaux. L'Inde devint le pays étranger avec le plus de sites de fabrication certifiés par la FDA pour la production de produits pharmaceutiques à destination des USA. D'autres agences réglementaires de l'époque comme la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) du Royaume-Uni approuvèrent également de nombreux sites de fabrication indiens. Grâce à ces diverses autorisations de commercialisation, l'Inde fut en mesure d'exporter une part croissante de sa production à destination des marchés occidentaux. Les firmes pharmaceutiques indiennes pouvaient proposer des produits extrêmement compétitifs au niveau de prix à leurs coûts de production deux fois plus faibles que ceux encourus dans les pays occidentaux (KPMG, 2005). Par conséquent, entre 2000 et 2005, les exportations indiennes de produits pharmaceutiques ont plus de doublé pour représenter environ 40% de la production nationale en volume et 30% des revenus de l'industrie. Pour certains acteurs majeurs fortement orientés vers l'export, tels que Dr. Reddy ou Wockhardt, les marchés étrangers pouvaient constituer plus de 60% des ventes de l'entreprise (Haakonsson, 2009). Ces leaders du secteur avaient tendance à se focaliser davantage sur la fabrication de génériques sous forme finale aux dépens de la production d'APIs et intermédiaires, produits pour lesquels les marges bénéficiaires étaient bien plus faibles. Déjà en 2005, 5 pays de l'UE (Angleterre, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Irlande) faisaient partie des 15 destinations principales des exportations de produits pharmaceutiques indiens. En outre, nous pouvons

noter que l'Europe était le principal fournisseur de médicaments importés pour le marché indien, mais que la balance commerciale restait largement en faveur de l'Inde.

À la suite de l'entrée en vigueur du *Patent Act* de 2005, les firmes indiennes ne pouvaient plus user de leurs compétences en *reverse engineering* pour commercialiser des versions alternatives de médicaments étrangers sous brevet. Par conséquent, l'exportation de produits pharmaceutiques fut considérée comme un moyen de compenser la perte de ventes encourues sur le marché domestique. La croissance annuelle des exportations indiennes de produits pharmaceutiques dépassa les 20% au point où en 2007, l'Inde produisait déjà entre 20 et 22% des génériques vendus dans le monde en valeur via la commercialisation de plus de 60 000 [FDE](#) différents et 400 variétés [d'APIs](#) et intermédiaires (Greene, 2009). Le marché domestique devint de moins en moins important pour les entreprises indiennes, certaines réalisant plus de 70% de leurs ventes sur les marchés étrangers.

État de la demande

Le marché pharmaceutique indien est similaire au marché chinois en de nombreux points. Les deux industries ont connu une croissance rapide au cours de la fin du 20^e siècle et bénéficient d'un marché national gigantesque. Cependant, le marché pharmaceutique chinois est sensiblement plus grand grâce à une consommation de médicaments par habitant en Chine 2,3 fois supérieure à celle en Inde. Malgré tout, le vieillissement de la population et l'adoption croissante d'un mode de vie sédentaire en Inde ont participé à l'augmentation constante de la demande en médicaments dans le pays. De plus, la hausse rapide des revenus par habitant en Inde permit à la classe moyenne de représenter 13% de la population nationale en 2008, contre 3% en 1995 (PwC, 2010), ce qui a entraîné une hausse de la consommation de médicaments et de la demande pour de meilleurs soins de santé. Cela reste une minorité de la population, mais représente malgré tout 156 millions d'habitants en 2008, parmi lesquels environ 60 millions auraient les moyens d'acheter des médicaments occidentaux. Néanmoins, le marché indien reste relativement sensible au prix des médicaments, suggérant qu'une stratégie de prix agressifs, compensée par de larges volumes de vente, serait une option plus viable pour les entreprises étrangères désirant pénétrer le marché. Ensemble, ces facteurs participent à l'attractivité du marché indien qui enregistre depuis plusieurs années une croissance supérieure à celle des pays développés. L'Inde est dès lors considérée comme une destination idéale pour compenser les pertes de revenus que subissent les multinationales

pharmaceutiques pour les raisons mentionnées précédemment. Malgré tout, le marché pharmaceutique indien n'est pas exempt de défauts.

En effet, le revenu des ménages indiens est d'autant plus important pour la consommation de produits pharmaceutiques du fait d'une mauvaise prise en charge des dépenses en médicaments par les services publics. En 2013, 90% de ces dépenses étaient supportées par les ménages (Selvaraj et al., 2018). Si l'on considère l'ensemble des dépenses en soins de santé, 69% de ces coûts étaient encourus par les ménages, contre 38% en Chine (World Bank, 2022). Or, on estime que l'Inde pourrait réduire de moitié les dépenses personnelles allouées à la santé en augmentant les dépenses publiques dans ce domaine à 3% du PIB. Ces estimations coïncident avec la différence de budget observée entre l'Inde et la Chine, puisqu'en 2013, le gouvernement indien a alloué l'équivalent de 1,15% du PIB aux dépenses en soins de santé, contre 2,92% en Chine. Dès lors, une meilleure prise en charge des dépenses via davantage de ressources publiques allouées aux soins de santé et une plus grande part de la population couverte par une assurance santé rendraient les médicaments plus abordables pour les ménages et stimuleraient donc la consommation de produits pharmaceutiques dans le pays.

Au-delà de la capacité financière des habitants, l'Inde fait face à un problème majeur concernant l'organisation, le financement, et la prestation de ses services de santé qui ne permettent pas une distribution optimale des médicaments auprès de la population. Environ 70% des services de soins sont assurés par le secteur privé, car les infrastructures publiques ne sont pas assez développées à travers le pays (Lavtepatil & Ghosh, 2022), en particulier dans les zones rurales. Pour ce qui est de la distribution de médicaments, il est fréquent que les établissements publics ne soient pas en mesure de procurer les médicaments dont le patient a besoin, et ce même pour des médicaments essentiels. Le patient est donc obligé de se passer de médicaments s'il n'a pas accès à d'autres points de vente, ou de se rendre chez un fournisseur privé chez qui le prix des médicaments génériques peut être jusqu'à 6 fois plus élevé que leur prix de référence (Bansal & Purohit, 2013). Par conséquent, on estime que moins de 35% de la population indienne a accès aux médicaments jugés essentiels dans le pays (Tripathi et al., 2018).

Ces problèmes d'accessibilité, tant physique que financière, à des soins de santé, entravent considérablement le développement du potentiel de croissance du marché pharmaceutique indien. De plus, les entreprises pharmaceutiques locales se tournent de plus en plus vers

l'export pour croître, creusant davantage l'écart entre le développement de l'industrie pharmaceutique indienne et celui du marché domestique (Kolte et al., 2022).

Industries connexes

L'industrie chimique est l'un des piliers du développement industriel de l'Inde, et en particulier celui du secteur pharmaceutique qui est l'une des principales industries consommatrices de produits chimiques du pays. L'industrie chimique indienne connaît une expansion significative de son activité depuis plusieurs décennies maintenant. La valeur du secteur est passée de \$47 milliards en 2004 à \$74 milliards en 2009, pour aujourd'hui être estimée à \$178 milliards, faisant de l'Inde le 6e plus grand marché de produits chimiques en termes de vente (PwC, 2021).

L'étroite relation entre secteurs chimique et pharmaceutique leur permet de mutuellement stimuler leur développement respectif. D'un côté, la demande accrue en composés chimiques pour la production de produits pharmaceutiques est l'un des principaux moteurs de croissance pour le secteur chimique indien. Et de l'autre côté, l'essor rapide de l'industrie chimique en Inde a encouragé la compétitivité du secteur pharmaceutique indien pour la production d'intermédiaires et [APIs](#).

Durant les années 90, l'Inde était autonome dans la fabrication des [APIs](#). Cependant, la concurrence chinoise pour la production de substances actives devint de plus en plus intense. Les producteurs chinois pénétrèrent le marché indien avec des substances actives jusqu'à 20% moins chères que celles produites en Inde (Nagur et al., 2020). La compétitivité des prix chinois s'explique notamment par le coût inférieur des KSM nécessaires à la production des substances actives, les plus grandes économies d'échelle, et le soutien du gouvernement octroyant de nombreux subsides à l'exportation [d'APIs](#) (Agarwal & Singhal, 2020). Compte tenu du fait que, selon la forme finale, la fabrication du principe actif peut représenter jusqu'à 50% du prix de revient d'un médicament générique, un tel avantage sur les coûts mena la majorité des entreprises pharmaceutiques indiennes à se fournir en [APIs](#) en Chine plutôt qu'en Inde. Rapidement, l'Inde abandonna la production d'intermédiaires et [d'APIs](#) à faible valeur ajoutée nécessaires à l'élaboration de nombreux produits tels que les antibiotiques les plus courants et certains stéroïdes. Le pays resta malgré tout engagé dans la production [d'APIs](#) plus complexes, mais développa une dépendance importante envers la Chine pour s'approvisionner en intermédiaires et [APIs](#) basiques. La valeur des importations indiennes de ces types de produits passa de 800 millions en 2004 à 3,46 milliards en 2013 (Raghavan, 2018).

En termes de volume, 75% des [APIs](#) et intermédiaires importés en Inde provenaient de Chine en 2014. Pour l’approvisionnement en certaines variétés de substances actives comme la pénicilline, la céphalosporine et l’azithromycine, la Chine peut représenter jusqu’à 90% des approvisionnements indiens (Mukherjee, 2020). Cette évolution dans l’organisation géographique des étapes de la chaîne de valeur mène à considérer de manière générale la Chine comme le principal fournisseur de matières premières, d’intermédiaires et [d’APIs](#) basiques nécessaires à la fabrication de médicaments génériques, et l’Inde comme le fabricant du médicament sous sa forme finale, ainsi que [d’APIs](#) plus élaborés. Cette répartition est devenue néanmoins plus floue depuis que la Chine souhaite dynamiser le développement de son industrie pharmaceutique en étant davantage impliquée dans la commercialisation de [FDF](#).

État des facteurs de production

La force principale de l’industrie pharmaceutique indienne réside dans sa capacité à allier sa compétitivité en matière de coût à une main-d’œuvre qualifiée. Au-delà du coût du personnel deux fois moins cher qu’en Occident, ce sont aussi les prix inférieurs au niveau des infrastructures, des équipements, et des frais généraux qui permettent de considérablement réduire les coûts d’exploitation. De plus, les entreprises indiennes sont pour l’instant soumises à moins de réglementations environnementales concernant la gestion des externalités négatives résultant de l’utilisation de produits chimiques, ce qui entraîne également des coûts de production plus faibles pour les firmes pharmaceutiques. Cela permet au pays de bénéficier de coûts de fabrication jusqu’à 40% inférieurs à ceux encourus en Europe ou aux États-Unis, tout en offrant des standards de qualité comparables.

En effet, l’Inde est le pays étranger comptant le plus grand nombre de sites de fabrication de produits pharmaceutiques conformes aux réglementations de la [FDA](#), et abrite également de nombreux sites approuvés par [l’EMA](#). Il faut cependant préciser que malgré ce respect des standards de qualité occidentaux au premier abord, les entreprises pharmaceutiques indiennes sont souvent sujettes à des critiques des agences réglementaires européennes et américaines concernant l’intégrité de leurs données et la qualité réelle de leurs opérations.

Au niveau de la main d’œuvre, l’expertise que l’Inde a développée en matière de *reverse engineering* est devenu un avantage concurrentiel reconnu dans le secteur pharmaceutique et a encouragé le pays à s’impliquer davantage dans la formation de scientifiques destinés aux industries pharmaceutiques et biopharmaceutiques. Il convient également de noter que la

pratique courante de l'anglais en Inde facilite grandement la communication et les partenariats entre entreprises occidentales et indiennes.

Enfin, le modèle de production de masse [d'APIs](#) et médicaments génériques adopté par les entreprises pharmaceutiques leur permet d'atteindre un volume de production suffisant pour bénéficier d'économies d'échelles et ainsi améliorer le rendement de leurs opérations. On estime par exemple qu'une entreprise fabriquant des médicaments sous forme de tablettes doit produire environ 1,5 milliard de produits par an pour qu'elle exploite ses facteurs de production de manière optimale (Bumpas & Betsch, 2009). Ce volume est plus facilement atteignable pour un pays comme l'Inde disposant d'un vaste marché domestique et fortement orienté vers l'export, par rapport à d'autres pays.

c. Internalisation : Les avantages de l'internalisation

La croissance de l'industrie pharmaceutique en Inde retint rapidement l'intérêt de nombreuses multinationales occidentales cherchant à s'implanter dans le pays. Cela fut d'autant plus facilité par la réforme de la réglementation indienne sur les investissements étrangers autorisant des [IDE](#) à hauteur de 100% dans le secteur pharmaceutique à partir de 2002. Grâce à cette libéralisation des IDE, le choix traditionnel dans une industrie fortement axé sur la R&D et le marketing serait d'opter pour une filiale afin de maintenir un contrôle maximum sur les activités et réduire le risque d'appropriation des actifs intangibles par un partenaire extérieur (Chang et al., 2012). Dès lors, plusieurs Big Pharma déjà présentes en Inde augmentèrent leur contrôle sur leurs filiales indiennes, ou procédèrent à des acquisitions d'entreprises locales pour compléter leur offre existante de produits et bénéficier plus rapidement d'une plateforme pour la fabrication de médicaments en Inde. Au-delà d'offrir un point d'entrée sur le marché indien, ces acquisitions permettaient aux multinationales de s'approprier l'expertise et les capacités de production des entreprises indiennes pour répondre à la demande croissante en génériques sur les marchés émergents et développés. Contrairement aux entreprises chinoises dont l'offre de produits était initialement destinée au marché domestique et aux pays en voie de développement, l'Inde abritait un large éventail de sites de fabrication de médicaments certifiés par des agences occidentales, leur permettant donc de commercialiser leurs produits en Europe et en Amérique du Nord. Le nombre d'opérations de [M&A](#) augmenta considérablement au sein de l'industrie pharmaceutique indienne, contribuant activement à sa consolidation. Les parts de marché des

multinationales pharmaceutiques dans le marché indien des [FDF](#) passèrent de 20% en 2008 à 28% en 2010 (Löfgren & Williams, 2013).

En 2009, Pfizer augmenta sa participation dans sa branche indienne de 41,2% à 72%. Ce rachat de parts s'inscrit dans une stratégie de plus grande envergure pour le marché indien visant à commercialiser des médicaments génériques de marque, mais également des produits sous brevet. En outre, Pfizer souhaitait renforcer ses efforts de vente en Inde pour mieux cibler les besoins des patients. Dans ce contexte, la multinationale américaine divisa le marché indien en 7 segments thérapeutiques distincts disposant chacun d'une équipe marketing forte d'une expertise très spécifique pour soutenir le lancement de nouveaux produits sur le marché. Dans le cadre d'une telle stratégie, le choix d'internaliser les activités de l'entreprise en Inde était plus cohérent que la collaboration avec un partenaire extérieur puisque Pfizer n'avait pas besoin de ressources complémentaires à celles disponibles en interne. En effet, Pfizer souhaitait tirer profit de ses compétences en marketing et en R&D pour commercialiser de manière efficace des produits innovants sur le marché indien. De surcroît, Pfizer disposait déjà d'infrastructures locales et d'une connaissance approfondie de ce marché puisque l'entreprise est établie dans le pays depuis 1950.

Dans d'autres cas, la théorie des coûts de transactions évoque qu'une joint-venture peut être la stratégie à privilégier pour se développer à l'international si le partenaire local dispose de ressources complémentaires à celles de l'entreprise (Hennart, 1991). En plus de leur connaissance du marché local, l'offre très compétitive des entreprises pharmaceutiques indiennes sur le segment des génériques incita de plus en plus de multinationales occidentales à s'engager dans des alliances stratégiques en vue d'améliorer leur portefeuille de produits hors brevet. De nombreuses firmes indiennes disposent également de ressources complémentaires dans le domaine des biotechnologies grâce au développement précoce des biosimilaires dans le pays. Naturellement, l'élaboration d'objectifs collaboratifs plutôt que contradictoires lors de la création d'une joint-venture tend à maximiser l'implication des partenaires dans le projet commun et ainsi améliorer les performances de la collaboration (Chang et al., 2012b). Dans le cas des joint-ventures entre multinationales étrangères et entreprises indiennes, les ressources sont extrêmement complémentaires. D'une part, les Big Pharma accèdent à des produits de haute qualité et bons marchés à commercialiser sur les marchés développés et émergents sans avoir à engager des capitaux financiers considérables pour établir des capacités de production en Inde. Et d'autre part, les firmes indiennes

bénéficient des ressources marketing et du réseau de ventes international des multinationales pour distribuer leurs produits plus facilement sur les marchés étrangers. Ainsi, de telles joint-ventures gagnant-gagnant seront propices à la définition d'objectifs coopératifs.

Ce type de collaboration entre entreprises peut également prendre d'autres formes d'alliances commerciales, mais les objectifs poursuivis restent les mêmes : la mise en commun de ressources complémentaires dans une recherche de profits pour les partenaires qui se partagent les risques, les récompenses, et le contrôle des activités résultant de la collaboration. Parmi les autres formes d'alliances stratégiques impliquant les Big Pharma et les entreprises indiennes, nous pouvons mentionner les accords de partage de licences autorisant une entreprise à pouvoir commercialiser ou procéder au développement ultérieur de produits détenus par une autre firme. Les accords de cession de licence furent une stratégie couramment employée par les entreprises pharmaceutiques indiennes n'étant pas en mesure de mener à terme le développement d'une [NCE](#), ou de la commercialiser sur des marchés étrangers. Les molécules en pipeline étaient alors cédées sous licence à des multinationales capables de poursuivre leur développement ou de distribuer le produit à l'international. Encore une fois, la collaboration entre les deux parties était mutuellement bénéfique puisque d'une part, l'entreprise indienne touchait un paiement initial sur la cession de licence et pouvait également obtenir des primes selon le succès du médicament licencié. D'autre part, les accords de partage de licences contribuent au modèle *d'open innovation* adopté par les Big Pharma pour développer de nouveaux produits et ainsi pallier leur difficulté à innover en interne.

Enfin, la sous-traitance reste l'option privilégiée par les multinationales pour bénéficier des avantages concurrentiels offerts par l'industrie pharmaceutique indienne. L'intérêt d'internaliser les activités délocalisées dans un pays émergent repose principalement sur la nécessité d'assurer le respect de la qualité et d'éviter le détournement de la propriété intellectuelle. Cependant, ces incertitudes ne se présentent pas dans le cas de l'externalisation auprès d'entreprises pharmaceutiques indiennes puisque les activités concernées, principalement la fabrication [d'APIs](#) basiques et de génériques, sont à faible valeur ajoutée. De plus, le fait que l'industrie pharmaceutique indienne soit en mesure de répondre aux normes réglementaires de marchés occidentaux tout en restant bien plus compétitifs au niveau des prix accroît la viabilité du recours à la sous-traitance plutôt que l'internalisation.

Forte de ces nombreux avantages, l'industrie indienne des [CDMO](#) s'est rapidement développée pour répondre à la demande croissante des multinationales de sous-traiter leurs fonctions moins stratégiques et ainsi rationaliser leurs ressources internes. Entre 2004 et 2005, les [CDMO](#) indiens ont connu une croissance de 40% de leur activité pour atteindre \$532 millions, dont 84% étaient représenté par la sous-traitance de tâches de fabrication de produits pharmaceutiques (Greene, 2007). La part des activités de recherche et développement sous-traitées aux [CDMO](#) indiens était alors encore marginale, mais destinée à croître compte tenu de la volonté de l'industrie à monter en gamme et couvrir des étapes de la chaîne de valeur à plus haute valeur ajoutée. En effet, au-delà de l'externalisation de tâches de R&D basiques, les [CRO](#) indiens aspirent à fournir des services innovants de haute qualité dans le domaine chimique et biologique, le tout à un prix inférieur à ceux pratiqués en Occident grâce notamment aux salaires des scientifiques indiens pouvant être jusqu'à 6 fois moins élevés que ceux observés aux États-Unis (C&EN, 2021).

III. Situation actuelle

Au cours de ces 9 dernières années, l'industrie pharmaceutique indienne a connu une croissance annuelle moyenne de 9.43% pour atteindre aujourd'hui une valeur de \$50 milliards, faisant du pays le troisième plus grand marché national de produits pharmaceutiques en volume et le 14^e en valeur. Le marché pharmaceutique indien devrait continuer à croître d'environ 11% par an jusqu'en 2030 pour atteindre environ \$130 milliards, restant par conséquent l'un des pays les plus attrayants pour les entreprises du secteur. Les multinationales continuent d'intensifier leur présence en Inde. La valeur des [IDE](#) dans le secteur pharmaceutique a augmenté de 202% entre 2019 et 2022 (Mint, 2022). Nous pouvons mentionner l'exemple de Novartis qui a annoncé en juillet 2022 l'ouverture d'un nouveau site de fabrication à travers sa division spécialisée en médicaments génériques (PharmaTutor, 2022). Ces derniers représentent toujours 70% du marché pharmaceutique indien, encourageant l'intensification de la présence des multinationales pharmaceutiques sur ce segment (United News of India, 2019).

L'Inde est souvent considérée comme la pharmacie du Monde du fait de sa forte activité d'exportation de produits pharmaceutiques performants et bon marché, ayant d'ailleurs atteint une valeur record en 2022 avec \$24,6 milliards d'exportation de produits pharmaceutiques, soit deux fois plus qu'en 2014. Les destinations des exportations indiennes de produits pharmaceutiques sont très diversifiées. Seuls les USA contribuent à une part

considérable de ces exportations (29%), la part du reste des partenaires commerciaux de l'Inde ne dépassant pas les 3%. Les [FDF](#) constituent une majeure partie des ventes de produits pharmaceutiques indiens (73.31%), faisant du pays le fournisseur de 60% des vaccins et 20% des génériques distribués dans le monde. Malgré la forte orientation vers l'export de l'industrie indienne, de nombreux scandales liés à la qualité des médicaments indiens ont émergé ces dernières années, notamment concernant leur manque de respect des bonnes pratiques de fabrications de produits pharmaceutiques, ou d'exactitude des données relatives aux processus de production de médicaments. Ces infractions peuvent parfois entraîner des répercussions dramatiques, comme récemment avec plusieurs sirops pour la toux indiens distribués en Gambie et ayant entraîné la mort de 66 enfants (Vanamali, 2022). Au niveau environnemental, les plus grandes firmes pharmaceutiques indiennes ont souvent été pointées du doigt pour les répercussions négatives de leur activité sur l'environnement et l'approvisionnement local en eau. L'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques et la crise de la pollution de l'eau dans le pays ont mené en 2021 le gouvernement à renforcer les normes relatives aux effluents et à la gestion des déchets émis par la production de substances actives et médicaments sous formes finales (Hirose, 2021).

Les [APIs](#) sont le deuxième segment de produits pharmaceutiques les plus exportés avec \$4,44 milliards, contribuant à environ 8% du marché mondial de substances actives. Cependant, L'Inde dépend toujours de la Chine pour subvenir à environ 70% de son approvisionnement en [APIs](#), en intermédiaires, ou en matières premières nécessaires à l'élaboration de substances actives (Lorin, 2020). Etant donné l'importance économique et stratégique du secteur pharmaceutique pour l'Inde, le gouvernement a mis en place un plan pour devenir davantage autosuffisant dans son approvisionnement en matières premières essentielles au bon fonctionnement de son industrie pharmaceutique. Dès lors, le *Production Linked Incentive (PLI) Scheme* d'une valeur de \$1 milliard fut adopté en 2020 pour promouvoir la production domestique de KSM, d'intermédiaires et d'APIs sur le territoire national pour réduire le risque de perturbation de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique indienne. Le gouvernement a également instauré en 2021 le [PLI Scheme for Pharmaceuticals](#) afin d'améliorer les capacités de production de l'industrie pharmaceutique indienne et accroître la faculté de cette dernière à élaborer des produits à haute valeur ajoutée. Le [PLI Scheme for Pharmaceuticals](#) sera doté d'un budget de plus de \$2 milliards distribué sur 6 ans aux entreprises participantes, qui sont actuellement au nombre de 55. Ces firmes sont réparties

en différentes catégories selon leur chiffre d'affaires. La catégorie dédiée aux multinationales compte de nombreux acteurs majeurs de l'industrie pharmaceutique indienne comme Sun Pharmaceutical, Dr. Reddy, Cadila, Cipla, et bien d'autres. L'objectif secondaire de du [PLI Scheme](#) est d'offrir à ces entreprises le cadre et les ressources nécessaires pour qu'elles deviennent des leaders du secteur pharmaceutique mondial capable de concurrencer les Big Pharma en taille et en capacité d'innovation.

Le [PLI Scheme for Pharmaceuticals](#) compte financer la production de 53 APIs essentiels et pour lesquels l'Inde est actuellement dépendante à 90% de pays étrangers pour son approvisionnement. Déjà \$120 millions ont été alloués à la production de 35 de ces substances actives ayant débutée courant 2022 dans le pays. Dans le même registre, le gouvernement indien a approuvé en septembre 2022 un plan d'environ \$460 millions pour promouvoir la construction de parcs industriels dédiés à la production d'intermédiaires et APIs dans le pays.

Tandis que le champ d'action du [PLI Scheme](#) initial se focalise sur la production de [KSM](#), d'intermédiaires et [d'APIs](#), le [PLI Scheme for Pharmaceuticals](#) vise également à renforcer les capacités domestiques en matière de fabrication de médicaments chimiques ou biologiques sous forme finale. Cependant, plusieurs acteurs de l'industrie pharmaceutique indienne regrettent que le programme ne subventionne pas davantage la production de médicaments innovants. En effet, il semblerait que la majorité du budget alloué au financement de la production de [FDF](#) soit focalisé sur la fabrication de médicaments génériques au détriment des médicaments biologiques et biosimilaires, choix surprenant compte tenu de la volonté du gouvernement indien de rendre son industrie pharmaceutique plus innovante.

L'industrie pharmaceutique indienne pourrait effectivement avoir un rôle majeur à jouer dans le développement mondial des médicaments biologiques grâce à la démocratisation précoce de ces produits en Inde. Le pays reste encore aujourd'hui le marché sur lequel le plus de biosimilaires sont autorisés à être commercialisés. Les entreprises biopharmaceutiques indiennes investissent une part croissante de leurs revenus à la R&D pour se positionner comme des acteurs majeurs du segment face à la demande croissante en biosimilaires au niveau mondial dont les ventes devraient atteindre \$35,7 milliards en 2025 (Pategou, 2021). Les biosimilaires peuvent sembler être l'opportunité pour les entreprises pharmaceutiques indienne de diversifier leur portefeuille de produits, et ainsi pallier la saturation de l'offre de générique de haute qualité dans les pays développés, en prenant par ailleurs avantage de l'expiration de brevets de blockbuster biologiques dont les ventes totales sont estimées à

\$100 milliards (Blackstone & Joseph, 2013). Cependant, il faut noter que de nombreux biosimilaires produits par les entreprises indiennes ne sont pas autorisés à être commercialisés en Europe du fait de la réglementation plus stricte établie sur ce marché. Par conséquent, l'Inde devra être en mesure de s'aligner avec les standards de qualité occidentaux pour saisir le plein potentiel de cette nouvelle opportunité. Cela s'applique également à l'industrie indienne des [CDMO](#) dont le principal moteur de croissance au cours de prochaines années sera également le segment des biomédicaments qui devrait croître de 12,2% par an jusqu'en 2026.

2.4.3 Conclusion

Au terme de cette analyse du marché chinois et indien, nous pouvons observer que ces deux pays remplissent les principaux critères identifiés par MacCarthy et Atthirawong au cours de leur étude sur les facteurs incitant les entreprises à établir leur processus de fabrication à l'étranger (MacCarthy & Atthirawong, 2003). Parmi les principales motivations évoquées, nous pouvons mentionner l'accès à une main d'œuvre qualifiée et bon marché, aux matières premières requises pour la fabrication de produits pharmaceutique, ainsi qu'à de nombreuses mesures incitatives mises en place par les gouvernements locaux. L'implémentation de capacités de production en Asie permet également de réagir face à la concurrence accrue des génériques sur les marchés occidentaux en offrant aux multinationales un moyen de réduire leurs coûts de fabrications et de répondre à une demande locale en expansion dans les pays émergents. On peut remarquer que la stratégie de délocalisation de l'industrie pharmaceutique poursuit l'ensemble de ces objectifs, mais requiert en amont l'harmonisation de la protection des droits de propriété intellectuelle octroyée par le TRIPS pour offrir un régime des brevets propice à une internationalisation des activités des entreprises pharmaceutiques.

3. État de l'industrie pharmaceutique européenne depuis la délocalisation vers l'Asie

Le processus de délocalisation de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique européenne vers l'Asie a indéniablement contribué à l'optimisation des coûts et des revenus des multinationales du secteur à la suite des défis rencontrés après l'essor de l'industrie. Ces gains d'efficacité ont permis aux entreprises pharmaceutiques d'être significativement plus rentables que les firmes d'autres secteurs au cours de ces 20 dernières années (Ledley et al., 2020). En outre, bien que nous ayons souligné l'intérêt croissant des multinationales pharmaceutiques pour les marchés émergents, l'Europe représente toujours près d'un quart des revenus de l'industrie pharmaceutique mondiale et ce secteur reste une importante source de croissance et de compétitivité pour l'économie européenne.

Malgré la délocalisation de capacités de production vers l'Asie, la fabrication locale de produits pharmaceutiques en Europe est toujours conséquente avec une valeur estimée à €188,7 milliards, dont €47,1 milliards d'APIs (ECIPE, 2021). Les exportations européennes de produits pharmaceutiques ont augmenté de 77,9% entre 2010 et 2019, passant de €210 milliards à €375 milliards. Cependant, il faut souligner que le commerce intrarégional représente plus de la moitié de ces exportations (54%), le premier partenaire extérieur à l'UE étant les États-Unis (19%). Les produits pharmaceutiques sous formes finales à usage humain constituent la majeure partie des exportations européennes avec €249 milliards (ibid.). Les importations d'APIs ont quant à elles connu une croissance significative au cours de la même période, s'élevant à €79 milliards en 2019 contre €46 milliards en 2010. La part de la Chine dans les importations européennes d'APIs en volume (23%) a quasi doublé en 9 ans, mais est restée stable en valeur (7%), confirmant que les substances actives échangées par le pays ont une valeur ajoutée relativement inférieure à celles produites dans les pays développés. Au total, l'Europe reste très performante en matière de commerce international de produits pharmaceutiques avec une balance commerciale excédentaire de €83 milliards en 2019 (ibid.).

Les gains d'efficacité dont ont bénéficié les multinationales pharmaceutiques furent néanmoins opérés au détriment de l'autonomie et la résilience de l'industrie pharmaceutique européenne qui s'est fortement érodée au cours de ces dernières années. En effet, bien que l'Europe soit toujours impliquée dans la production de produits pharmaceutiques à haute valeur ajoutée (APIs complexes et médicaments innovants sous forme finale), une part croissante de la chaîne de valeur des médicaments génériques, à savoir la production d'APIs basiques, ainsi que les KSM et intermédiaires nécessaires à leurs élaborations en amont de la

chaîne de valeur, prend place dans des pays extérieurs à l'Union Européenne, en particulier la Chine et l'Inde. Dans le cas des APIs, les importations depuis l'Asie viennent compenser le déclin progressif de la production européenne de substances actives qui représentait en 2000 53% de la production mondiale contre 25% en 2020.

Comme nous l'avons vu au cours de ce mémoire, la délocalisation de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique occidentale concerne principalement ce type d'activité à faible valeur ajoutée dont la production en Europe n'était plus économiquement viable face au renforcement de la réglementation pharmaceutique européenne, la pression croissante sur le prix des produits pharmaceutiques, et les économies significatives offertes par une production réalisée en Chine ou en Inde, dont les coûts peuvent être jusqu'à 40% inférieurs à ceux encourus en Occident.

Cependant, les génériques constituent la majorité des médicaments consommés en Europe, pouvant atteindre plus de 80% de parts de marché dans certains pays comme le Royaume-Uni ou l'Allemagne (Wouters et al., 2017). Par conséquent, la délocalisation partielle ou totale de leur processus de production en Asie pose un problème majeur de sécurité d'approvisionnement pour l'Union Européenne.

3.1 Délocalisation de la production d'APIs

Depuis le début des années 2000, nous pouvons observer un changement majeur dans la répartition géographique des détenteurs des certificats de conformité à la pharmacopée (CEP) autorisant un fabricant à commercialiser une substance active dans l'UE. En 2000, 59% de ces [CEPs](#) étaient détenus par des entreprises établies en Europe, contre 31% en Asie. En 2020, cette tendance s'est totalement renversée, avec 33% des certificats détenus par des fabricants opérant en Europe, contre 63% en Asie, parmi lesquels 87% sont possédés par des entreprises implantées en Inde ou en Chine (66% et 21% respectivement) (Progenerika, 2020). L'Europe se concentre aujourd'hui sur des [APIs](#) plus complexes caractérisés par des standards de qualité plus élevés et de faibles volumes de production. Tandis que la production chinoise et indienne est davantage orientée vers des [APIs](#) relativement basiques, produits en grande quantité. Cette répartition de la production de substances actives a exacerbé la dépendance de l'UE à l'égard de l'Asie pour l'approvisionnement en [APIs](#). On estime aujourd'hui qu'environ 70% des importations de substances actives proviennent d'Asie, presque entièrement d'Inde et de Chine.

La répartition des [CEPs](#) entre l'Inde et la Chine peut s'expliquer par la maturité respective de leur industrie pharmaceutique. Celle de l'Inde s'est rapidement orientée vers l'export pour se développer tandis que la Chine se focalisait jusqu'à récemment sur son marché domestique. Par conséquent, l'Inde est davantage adaptée aux standards européens à respecter pour obtenir un [CEP](#). Il est dès lors cohérent que les entreprises indiennes détiennent plus de certificats de conformité que les firmes chinoises.

Cependant, cela ne signifie pas que la dépendance de l'Europe en matière d'approvisionnement en produits pharmaceutiques est plus importante à l'égard de l'Inde qu'envers la Chine, bien au contraire. Grâce à ses ressources naturelles abondantes, la Chine reste le principal fournisseur mondial de matières premières et intermédiaires nécessaires à l'élaboration de médicaments. Même si la Chine exporte moins de substances actives que l'Inde, il reste le point de départ de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique sans lequel de nombreux médicaments ne peuvent être fabriqués. Dès lors, bien que l'Europe reste un producteur majeur [d'APIs](#) en contribuant à 30% du marché mondial, une part considérable des ingrédients nécessaires à la confection de ces [APIs](#) provient d'Asie.

En prenant en compte ces matières premières et intermédiaires dans les estimations d'approvisionnement, une étude récente d'IQVIA conclut que la dépendance générale de l'Europe vis-à-vis de l'Asie (pour les API et les précurseurs) est évaluée à environ 74 % des volumes de substances actives, dont 70% proviendraient de Chine. Cette dépendance a donc plus de doublé depuis les années 80 où elle se situait entre 30% et 40% (IQVIA, 2020).

3.2 Concentration géographique des sources d'approvisionnement

Au-delà de la dépendance croissante de l'Europe envers l'étranger pour se fournir en produits pharmaceutiques, c'est surtout le fait que ces sources extérieures d'approvisionnement soient principalement concentrées en Inde et en Chine qui accentue la vulnérabilité de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique européenne. Le fait que plus de la moitié des [CEPs](#) en circulation soient détenus par des entreprises établies en Inde ou en Chine fragilise fortement la continuité d'approvisionnement en médicaments du marché européen en cas de perturbations en amont de la chaîne de valeur dans ces deux pays.

Selon une étude de Mundi Care, les produits concernés par cette dépendance excessive envers l'Inde et la Chine sont principalement les APIs les plus répandus pour lesquels la demande en dose journalière requiert un important volume de production. L'étude observe

également que la production d'une substance active est très rarement répartie géographiquement ; un [API](#) est souvent soit produit exclusivement en Asie soit uniquement en Europe, sans réel équilibre entre les deux. Si nous prenons l'exemple du Venlafaxine, nous pouvons observer que 90% de l'approvisionnement européen en cette substance active provient d'Asie, contre 10% d'Europe. Par conséquent, même si 34 [CEPs](#) ont été émis pour autoriser la commercialisation de cet [API](#), suggérant une éventuelle diversité d'approvisionnement, il s'avère que les fabricants détenant ces certificats sont majoritairement établis en Inde ou en Chine. Inversement, d'autres substances actives comme l'Oxycodone sont principalement d'origine européenne (90%). Parmi les 565 [APIs](#) retenus dans le cadre de l'étude, 93 sont exclusivement produits en Asie. De surcroît, pour plus de la moitié des substances actives analysées, on compte entre 1 et 5 [CEPs](#) émis pour leur commercialisation, entravant davantage la possibilité pour les entreprises pharmaceutiques européennes de diversifier leurs sources d'approvisionnement pour de nombreux [APIs](#) (Progenerika, 2020).

En outre, il est important de souligner que cette concentration géographique et le manque de diversité de sources d'approvisionnement sont d'autant plus exacerbés par le fait que l'Inde dépend elle-même de la Chine pour subvenir à environ 70% de son approvisionnement en intermédiaires et [KSM](#) nécessaires à l'élaboration de substances actives et de médicaments génériques destinés à être exportés vers l'Europe. Par conséquent, une perturbation des exportations chinoises de matières premières est doublement pénalisante pour l'UE puisqu'elle déstabilise non seulement l'approvisionnement européen en [KSM](#) et intermédiaires, mais également celui de l'Inde qui est un fournisseur majeur de génériques pour l'Europe. Dès lors, la consolidation de la chaîne de valeur de produits pharmaceutiques (principalement les médicaments génériques) en amont entraîne une vulnérabilité accrue du fonctionnement de la chaîne d'approvisionnement en cas de dysfonctionnement (Gielens, 2021).

Enfin, l'étude observe une tendance des entreprises pharmaceutiques asiatiques à rapidement s'engager dans la procédure d'obtention d'un [CEP](#) pour la production [d'APIs](#) dont le brevet a récemment expiré. Cette tendance pourrait amener le phénomène de dépendance d'approvisionnement de l'Europe envers l'Asie à s'accroître davantage si les [CEPs](#) des nouveaux APIs sont exclusivement détenus par des fabricants indiens et chinois.

3.3 Délocalisation et risque de pénurie de médicaments

La vulnérabilité croissante de la [GVC](#) de produits pharmaceutiques est un facteur identifié depuis plusieurs années comme l'une des causes majeures de pénuries de produits pharmaceutiques en Europe⁷. Le Parlement Européen invitait déjà en 2017 la Commission Européenne à prendre des mesures pour prévenir du risque de pénuries de produits pharmaceutiques en Europe afin d'améliorer l'accès aux médicaments pour la population (Parlement Européen, 2017).

Le nombre de pénuries de médicaments annuel signalé à travers l'UE est passé de moins de 1 000 en 2012 à environ 6 500 en 2019. Bien que l'on puisse partiellement attribuer cette hausse à une amélioration des systèmes nationaux de notification de pénuries de médicaments et également à une clarification de la définition même de pénurie par les Etats-Membres, les enquêtes auprès des acteurs du secteur pharmaceutique confirment que le nombre de pénuries de médicaments observé sur le terrain a graduellement augmenté au cours de ces dernières années (de Jongh & al, 2021a). Plus de la moitié des pénuries observées, entre 52% et 79% selon le pays, concernent des médicaments génériques, ce que les parties prenantes du secteur justifient par le fait que les faibles marges bénéficiaires sur ces produits ne permettent pas aux fabricants de mettre en place une chaîne d'approvisionnement diversifiée, mais plutôt de s'appuyer sur une source unique [d'APIs](#) et matières premières, le plus souvent établie en Inde ou en Chine (Troiein et al., 2020). Il est vrai que dans le cas des produits génériques, des sources d'approvisionnement alternatives peuvent être trouvées puisqu'aucun producteur ne possède de droit d'exclusivité. Malheureusement, nous avons vu précédemment que la commercialisation de ce type de produits peut se limiter dans une majorité des cas à maximum 5 entreprises qui sont elles-mêmes hautement concentrées géographiquement, augmentant les risques qu'induirait une perturbation locale.

Une étude publiée en 2021 par la Commission Européenne conclut que plus de la moitié des pénuries enregistrées en Europe sont liées à des problèmes de qualité et de fabrication des produits pharmaceutiques, faisant de cette cause la principale source de perturbation de

⁷ Les causes sous-jacentes au risque croissant de pénuries de médicaments en Europe sont cependant multiples et ne se limitent donc pas uniquement à la délocalisation de la chaîne de valeur. Nous pouvons mentionner la pratique de quotas par les fabricants de produits pharmaceutiques, et le commerce parallèle de médicaments par les distributeurs comme d'autres raisons pouvant accentuer le risque de pénuries au sein de l'Union Européenne.

l'approvisionnement en médicaments. Les problèmes de fabrication incluent l'ensemble des dérèglements du processus de production résultant en un manque de respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices*). Les signalements de plus en plus fréquents concernant le non-respect des normes de qualité et de sécurité des produits pharmaceutiques asiatiques suggèrent que les chaînes d'approvisionnement impliquant des entreprises indiennes et chinoises s'exposent à un plus grand risque de problème de qualité ou de fabrication. Ces derniers comprennent également les contraintes liées aux capacités de production ainsi qu'à l'approvisionnement en [APIs](#), en matières premières et en autres composants, qui tendent à se produire plus fréquemment pour les produits génériques que pour les médicaments innovants.

La deuxième cause la plus fréquente de pénurie relève de décisions commerciales des entreprises pharmaceutiques comme l'interruption d'activité sur un marché national à cause d'une faible demande, ou encore la priorisation d'approvisionnement d'un pays plus attractif au détriment d'autres Etats-Membres. Ces écarts d'attractivité d'un pays à l'autre sont notamment dus aux différences entre les politiques nationales de prix et de remboursement des médicaments pratiquées par les Etats-Membres, mais également le fonctionnement du système d'appel d'offres par les pouvoirs publics pour se fournir en médicaments pour leur population. La majorité des autorités en charge de ces appels d'offres se concentrent principalement sur le prix pour évaluer la compétitivité des entreprises (au détriment d'autres critères comme la résilience de la chaîne d'approvisionnement du candidat, la provenance des produits pharmaceutiques, l'impact environnemental de l'activité du candidat, etc.) et choisir celle qui sera responsable de l'approvisionnement du marché national. De plus, la règle du « *winner takes all* » est très répandue dans les pratiques d'appels d'offre, ce qui amène donc un pays à compter sur un fournisseur unique de médicaments dont la sécurité de la chaîne logistique n'a pas été correctement évaluée.

La pandémie de COVID-19 ne fit que mettre en lumière ces vulnérabilités existantes des chaînes d'approvisionnement européennes et leur manque de préparation à des chocs systémiques. Les médicaments utilisés pour atténuer les symptômes du coronavirus, tels que le Paracétamol ou le Formotérol, furent des exemples probants de la dépendance d'approvisionnement envers des sources extérieures. Le dernier site de production de Paracétamol en Europe fut fermé en 2008, et sa production est fortement concentrée géographiquement puisqu'il n'existe que deux fabricants [d'API](#) de Paracétamol établis en

dehors de la Chine et de l'Inde (Grumiller & Grohs, 2021). La situation du Formotérol est moins critique puisqu'on estime qu'environ 60% de l'approvisionnement de cet [API](#) provient de l'étranger (IQVIA, 2020). Malgré tout, ce fut suffisant pour que son approvisionnement en période de crise sanitaire soit considérablement perturbé. En effet, la hausse soudaine de la demande pour ces deux substances actives a résulté en leur indisponibilité temporaire à plusieurs moments de la pandémie (Romano et al., 2021). Nous pouvons souligner que l'augmentation soudaine de la demande d'un médicament est la troisième cause la plus fréquente de pénurie en Europe (10%). Cependant, la diversité limitée des sources d'approvisionnement réduit la flexibilité dont l'industrie dispose pour se fournir en produits pharmaceutiques en cas de hausse de la demande ne pouvant pas être assurée par leur source initiale d'approvisionnement. De plus, le manque de production locale en Europe pour de nombreux produits pharmaceutiques entrave la capacité de l'UE à pouvoir réagir de manière autonome à une hausse soudaine de la demande pour un médicament.

La délocalisation de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique a accentué cette fragilité en favorisant des motivations économiques au détriment de la sécurité d'approvisionnement, la résilience de la chaîne de valeur, et de manière plus générale l'autonomie stratégique de l'Union Européenne en matière de production de médicaments pour sa consommation domestique. Cependant, De Meyer (2020) souligne que la pandémie de COVID-19 pourrait à nouveau faire prévaloir ces intérêts politiques sur les motivations économiques qui ont initialement conduit à la délocalisation de nombreuses étapes de la chaîne de valeur pharmaceutique (Elia et al., 2021).

4. La Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe

C'est dans ce contexte que la Commission Européenne initia en novembre 2020 la création d'une Nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe visant à faire évoluer la législation encadrant le secteur pharmaceutique pour lui permettre de prospérer, de devenir plus résilient et innovant, et ainsi mieux répondre aux besoins des patients à travers l'UE. Les objectifs de cette nouvelle stratégie s'articulent autour de quatre axes majeurs que sont :

- Agir pour les patients : répondre aux besoins médicaux non satisfaits et garantir l'accessibilité et le caractère abordable des médicaments.
- Soutenir une industrie pharmaceutique européenne compétitive et innovante
- Assurer une voix forte de l'UE dans le monde
- **Renforcer la résilience** : chaînes d'approvisionnement diversifiées et sûres ; produits pharmaceutiques respectueux de l'environnement ; mécanismes de préparation et de réponse aux crises (Commission Européenne, 2020).

Ce dernier axe apporte une attention particulière à résoudre les problèmes croissants de pénuries de médicaments que subit le marché européen. À travers cet objectif, la Commission Européenne souhaite notamment augmenter l'autonomie stratégique ouverte de l'UE qui peut être définie comme sa capacité à agir de manière autonome, de recourir autant que possible à ses propres ressources, et de compléter ces dernières à l'aide de partenaires extérieurs si nécessaire. Cette stratégie vise donc à réduire la dépendance de l'UE envers l'étranger pour s'approvisionner en produits pharmaceutiques sans pour autant adopter des mesures protectionnistes qui s'opposeraient à l'ouverture économique que l'UE prône depuis sa création à travers les relations bilatérales qu'elle entretient avec ses partenaires commerciaux. L'EFPIA rappelle par ailleurs que réduire la dépendance de l'UE envers des fournisseurs étrangers à l'aide de mesures protectionnistes ne serait pas judicieux, car cela pourrait amener d'autres pays à adopter des mesures similaires, ce qui à son tour porterait préjudice aux exportations de l'industrie pharmaceutique européenne (ECIPE, 2021). L'approche préconisée par la Commission Européenne consiste plutôt à identifier les sources de dépendance stratégique dans le secteur pharmaceutique et d'adopter une série d'actions visant à combler ces lacunes et ainsi assurer une meilleure sécurité d'approvisionnement de médicaments, et ce même en temps de crise.

4.1 Pertinence du reshoring vis-à-vis des objectifs de la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe

Le texte législatif final de la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe n'a pas encore été publié. La Commission Européenne prévoyait initialement de le publier autour de la fin de l'année 2022. Cependant, selon Maggie Saykali, Directrice du *European Fine Chemicals Group*, il semblerait que l'intégration de plusieurs nouveaux éléments à la législation ait repoussé la publication du texte aux alentours de mars 2023 ([Annexe 2](#)). Afin d'élaborer cette nouvelle législation, la Commission Européenne a initié un dialogue avec les divers intervenants du secteur pharmaceutique afin de mieux comprendre le fonctionnement extrêmement complexe des [GVC](#) pharmaceutiques, en identifier les vulnérabilités éventuelles entravant la sécurité d'approvisionnement et l'accès aux médicaments, et ainsi proposer une série de mesures que pourrait adopter l'UE pour y remédier. Les vulnérabilités principales retenues par les parties prenantes concordent avec les observations présentées au cours de ce mémoire.

Tout d'abord, la mondialisation des chaînes d'approvisionnement pharmaceutiques a contribué à complexifier le fonctionnement des opérations de fabrication des médicaments en sous-traitant une part croissante de la chaîne de valeur à de nombreux fournisseurs extérieurs spécialisés dans des étapes bien précises du processus de production. Cette complexité et l'implication d'une multitude d'acteurs au sein de la [GVC](#) exposent la chaîne d'approvisionnement à un haut niveau de risque, d'autant plus que le manque de diversité des fournisseurs n'offre pas tout le temps la possibilité d'opter pour une source alternative d'approvisionnement en cas de perturbation.

Ensuite, les participants au dialogue ont souligné les dépendances d'approvisionnement résultant de la perte de technologies et savoir-faire essentiels à la production de certains produits pharmaceutiques à la suite de la délocalisation de nombreuses étapes de la chaîne de valeur vers l'Asie. L'Europe a par exemple perdu quasi l'entièreté de ses compétences en fermentation, fluoration et chloration nécessaires pour la synthèse [d'APIs](#). La pollution générée par ces processus motiva l'industrie pharmaceutique à les réaliser dans des pays avec des normes environnementales moins strictes (IQVIA, 2020). Cependant, la perte totale ou partielle de ces technologies en Europe représente en elle-même une faiblesse considérable pour espérer pouvoir développer des capacités de production locale et augmenter l'autonomie stratégique de l'UE. Compte tenu des problèmes environnementaux que pose la

pratique de ces technologies et l'agenda l'Union Européenne dans le cadre de son pacte vert, l'utilisation de méthodes alternatives et moins polluantes devra être envisagée par les acteurs du secteur.

Enfin, la dépendance croissante sur un nombre réduit de fournisseurs étrangers hautement concentré géographiquement est considérée par les acteurs du secteur pharmaceutique comme la menace principale à la sécurité d'approvisionnement en médicaments pour l'UE. Les participants soutiennent les résultats avancés au cours de ce mémoire, à savoir que la pression croissante sur le prix des médicaments induite par l'évolution du cadre réglementaire de l'industrie pharmaceutique en Europe, ainsi que la compétitivité et l'attractivité des marchés asiatiques, a incité les entreprises du secteur à progressivement délocaliser leur activité pour profiter des avantages concurrentiels et des opportunités de croissance offertes en Inde et en Chine.

Compte tenu des causes principales de pénuries mentionnées précédemment et les vulnérabilités majeures identifiées par les parties prenantes du secteur pharmaceutique, la mise en place de capacités de production stratégiques en Europe afin de diversifier les sources d'approvisionnement et solidifier la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique européenne est considérée comme l'une des solutions à envisager par la Commission Européenne. La pandémie avait d'ailleurs déjà initié un regain d'intérêt pour une éventuelle reconfiguration des GVC pharmaceutiques, et plus particulièrement un possible changement de paradigme vers des chaînes d'approvisionnement plus régionalisées, voire domestiques, afin d'atténuer les risques de pénuries de médicaments (Elia et al., 2021).

L'une des configurations possibles repose sur le principe de *reshoring*, qui désigne le processus consistant à rapatrier les activités d'une industrie qui furent par le passé délocalisées. Une distinction peut être faite entre deux formes de *reshoring* que sont le *backshoring* et le *nearshoring*. La première forme consiste à ramener les activités délocalisées dans le pays d'origine (chaîne de valeur domestique), tandis que la seconde vise à relocaliser ces activités dans la région d'origine (chaîne de valeur régionalisée). L'Union Européenne étant une région économique intégrée, le *nearshoring* semble correspondre davantage au processus que l'UE opérerait en cas de relocalisation d'activités mondialisées. Le *nearshoring* permet notamment d'atténuer l'aspect protectionniste ou nationaliste que pourrait véhiculer une stratégie de relocalisation, tout en tirant profit des avantages concurrentiels et compétences de chaque Etats-Membre pour reconfigurer les chaînes de valeur pharmaceutiques de manière optimale.

4.2 Initiatives européennes complémentaires à la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe

La Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe s'inscrit notamment dans un objectif plus global de la Commission Européenne de créer une Union Européenne de la Santé dont l'objectif principal est de renforcer la capacité de préparation et de réponse de l'UE à des crises sanitaires. Ce projet est au cœur du programme de santé EU4Health et fut récemment marqué par la création de la *European Health Emergency Preparedness and Response Authority* (HERA). L'objectif principal de cette nouvelle agence européenne de la santé sera de développer des mesures médicales capables de répondre à des crises sanitaires potentielles. Pour ce faire, [l'HERA](#) mettra en place des outils de collecte d'information lui permettant d'anticiper l'apparition de menaces sanitaires éventuelles et de s'assurer de la disponibilité de mesures médicales nécessaires pour y répondre. [L'HERA](#) définit une mesure médicale comme des produits pouvant être utilisés pour diagnostiquer, prévenir, protéger ou traiter des conditions associées à tout type de menace grave pour la santé, ce qui inclut les produits pharmaceutiques. [L'HERA](#) disposera notamment des ressources nécessaires à la création de stocks de médicaments, et sera également responsable de l'approvisionnement, l'achat et la fabrication de produits pharmaceutiques jugés cruciaux en temps de crise. Dans le cadre de son programme annuel de 2022, la nouvelle agence européenne a évoqué sa volonté de contribuer à la production de mesures médicales en identifiant les vulnérabilités et défaillances d'approvisionnement en dehors et au sein de l'UE. [L'HERA](#) compte également développer un système de recensement des capacités de production de mesures médicales et de matières premières critiques, et soutiendra la mise en place de capacités de production en Europe pour faciliter la disponibilité et le déploiement de mesures médicales en temps de crise.

[L'HERA](#) vient compléter le travail de [l'EMA](#) et de l' *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) afin de protéger l'UE des menaces sanitaires internationales. Nous pouvons également souligner que la fonction de [l'EMA](#) fut récemment élargie à la surveillance de l'approvisionnement en médicaments afin de mieux anticiper et répondre au risque de pénuries de produits pharmaceutiques. L'expertise de [l'EMA](#) sera dès lors une ressource essentielle pour [l'HERA](#) afin de développer des mesures médicales participant au renforcement de la résilience du secteur pharmaceutique européen.

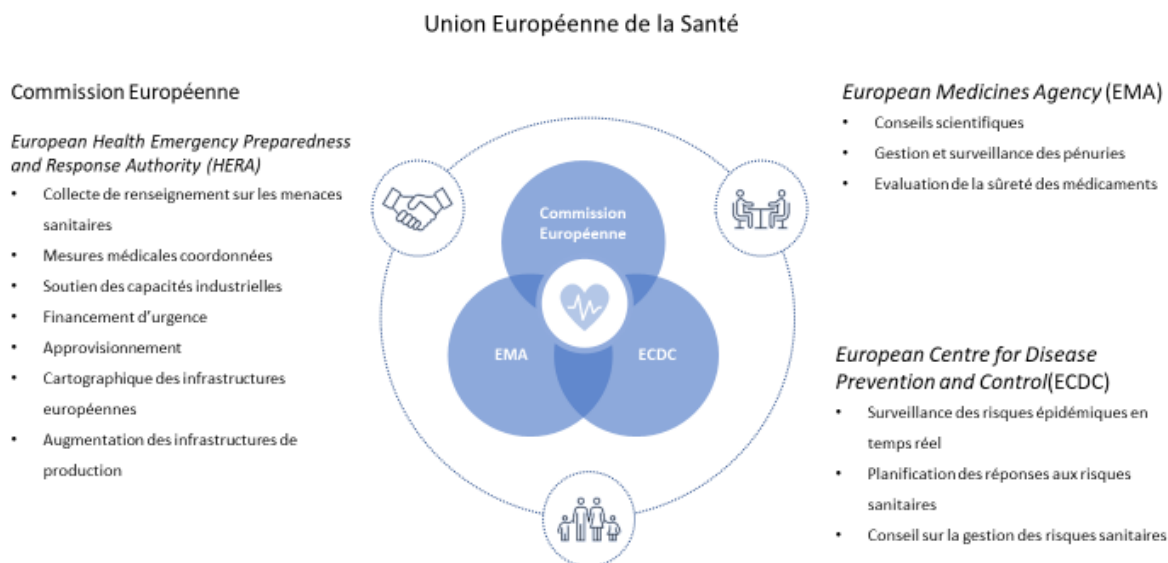


Schéma 7 : interprétation traduite depuis: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-health-union_en.pdf

La Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe vient également soutenir les initiatives entreprises par l'UE dans le cadre de la Stratégie Industrielle pour l'Europe dont l'objectif général est d'augmenter l'autonomie stratégique de l'UE dans plusieurs domaines essentiels, dont l'industrie pharmaceutique. Le champ d'action de la Stratégie Industrielle pour l'Europe se focalise sur les dépendances et vulnérabilités éventuelles de l'UE dans le domaine des APIs et intermédiaires. En mai 2021, un rapport de la Commission à cet égard souligne la tendance croissante de l'industrie pharmaceutique européenne à se fournir en [APIs](#) et intermédiaires auprès de l'Inde et la Chine, mais précise également que les relations de dépendance pour ces produits ne sont pas suffisamment clairement identifiées pour entreprendre des mesures ciblées afin d'augmenter la résilience de la chaîne d'approvisionnement pour les produits pharmaceutiques jugés comme les plus critiques. La publication en octobre 2022 des résultats du dialogue structuré dans le cadre de la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe devrait permettre une meilleure compréhension des dépendances de la chaîne de valeur pharmaceutique européenne et permettre une action collective de ces deux stratégies européennes pour remédier aux vulnérabilités identifiées (Commission Européenne, 2021).

Compte tenu de l'importance des motivations politiques dans la viabilité d'une stratégie de *reshoring* de l'industrie pharmaceutique européenne, l'attention particulière apportée à la résilience de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique et à la résolution des vulnérabilités du secteur est propice au développement de capacités de production de produits pharmaceutiques critiques en Europe. De manière semblable à l'entrée en vigueur

du [TRIPS](#) en 1995, le cadre institutionnel offert par la mise en place de ces nouvelles stratégies à l'échelle européenne pourrait accroître la viabilité économique d'une réorganisation des chaînes de valeur pharmaceutiques et mener cette fois-ci à leur régionalisation à l'échelle européenne.

4.3 Initiatives nationales complémentaires à la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe

Au niveau national, il est particulièrement intéressant de considérer la position des gouvernements des Etats-Membres les plus importants pour l'industrie pharmaceutique européenne, à savoir la France et l'Allemagne. Les deux pays sont reconnus pour leur coopération sur la scène européenne à travers l'axe franco-allemand, et la capacité de cette union à mener le développement de l'UE au cours de son histoire. Durant la pandémie de COVID-19, l'initiative franco-allemande a proposé une série de mesures que l'UE devrait entreprendre afin de surmonter la crise sanitaire et renforcer le secteur de la santé européen.

Tout d'abord, l'union franco-allemande souhaite consolider la souveraineté sanitaire stratégique de l'Union Européenne à travers la création d'une « Europe de la santé ». La France et l'Allemagne rappellent l'importance stratégique de l'industrie de la santé et la nécessité de réduire la dépendance des systèmes de santé européens envers l'étranger. Les deux pays évoquent notamment le besoin de mettre en place des stocks stratégiques de produits pharmaceutiques critiques et de développer des capacités d'approvisionnement et de production pour ces produits dans l'Union européenne.

Ensuite, le pacte franco-allemand souligne l'importance d'accroître la résilience et la souveraineté économiques et industrielles de l'UE pour créer un marché unique robuste. L'Europe doit dès lors soutenir la diversification des chaînes de valeur des produits pharmaceutiques, ainsi qu'encourager les investissements visant à relocaliser en Europe l'activité de secteurs stratégiques comme celui des médicaments et des biotechnologies. L'objectif n'est pas de se fermer au commerce international, mais bien de mieux accompagner le développement de secteurs stratégiques pour augmenter l'autonomie industrielle et économique de l'UE.

Par ailleurs, la France a annoncé en 2020 la relocalisation progressive de la production de paracétamol dès 2023. Jusqu'alors, le principe actif était importé depuis l'Asie et était uniquement formulé sous forme finale en France. Le pays souhaite désormais encourager le rapatriement de l'ensemble de la chaîne de production de la molécule sur son territoire pour

réduire le risque qu'un épisode de pénurie similaire à celui observé durant la pandémie ne se reproduise. Pour ce faire, l'État a financé à hauteur de €33 millions la construction d'une nouvelle usine de fabrication du principe actif en partenariat avec l'entreprise française Seqens. Cette initiative s'inscrit dans une démarche plus générale du gouvernement français de renforcer la souveraineté sanitaire du pays à travers le Plan de Relance et le Plan Innovation Santé 2030. Afin d'accroître la compétitivité d'une production de paracétamol en Europe, l'activité de l'usine sera hautement automatisée et pourra atteindre 10 000 tonnes par an (Boujon, 2021). Seqens souligne également que les technologies innovantes employées pour la fabrication du principe actif en France permettront de considérablement réduire l'impact environnemental de la production de l'API. En effet, les émissions de dioxyde de carbone résultant de l'activité de cette nouvelle usine locale de paracétamol seront 75% plus faibles qu'une fabrication réalisée en Chine de manière traditionnelle. La nouvelle unité de production nécessitera également 65% moins d'énergie par rapport aux unités chinoises de Seqens dédiées à la production du même principe actif. Enfin, les nouvelles technologies développées par l'industrie française permettront la suppression des effluents et quasi-suppression des déchets générés par l'activité de l'usine (BFM Business, 2023).

En Allemagne, la coalition tripartite menée par le chancelier Olaf Scholz souhaite adopter des mesures pour subventionner et inciter à la relocalisation en Europe de la production de produits pharmaceutiques afin de réduire le risque de pénuries de médicaments dans le futur. Le gouvernement compte également créer des stocks de produits pharmaceutiques critiques dans le cadre du *Gesundheitssicherstellungsgesetz* (Koyuncu & Ewert, 2021).

Les mesures proposées par l'axe franco-allemand ainsi que celles entreprises à l'échelle nationale par les deux Etats-Membres concordent avec les initiatives prônées par les diverses stratégies européennes mentionnées précédemment, et démontrent un alignement entre les objectifs politiques nationaux (de la France et de l'Allemagne) et régionaux.

4.4 Pertinence du *reshoring* pour les entreprises pharmaceutiques

Malgré l'intérêt croissant pour le *reshoring*, les pays vers lesquels les activités de l'industrie pharmaceutique furent autrefois délocalisées disposent toujours d'avantages concurrentiels majeurs pour les entreprises dont l'objectif principal reste la maximisation du profit. Il est clair que les coûts des étapes du processus de production relocalisées en Europe seront supérieurs à ceux encourus en Inde ou en Chine du fait de la différence de coûts de main-d'œuvre et des

exigences environnementales et de sécurité de la réglementation pharmaceutique européenne.

Par conséquent, d'un point de vue purement commercial, la relocalisation d'activités en Europe est hautement remise en question et nécessiterait que les entreprises soient prêtes à faire des compromis entre les considérations d'efficacité qui ont mené à la délocalisation initiale de la chaîne de valeur, et la résilience de cette dernière ainsi que la sécurité de l'approvisionnement en médicaments (Kinkel, 2020, p. 197). Cependant, la quête d'autonomie stratégique ouverte et de résilience poursuivie par les nombreuses politiques européennes et nationales mentionnées précédemment pourrait induire la mise en place de subventions, aides fiscales, et autres politiques incitatives augmentant l'attractivité d'une relocalisation de l'activité des entreprises pharmaceutiques en Europe.

4.4.1 Pourquoi relocaliser ?

Plusieurs études se sont intéressées aux motivations des entreprises ayant opéré le rapatriement d'activités délocalisées pour identifier les facteurs pouvant accroître la viabilité du *reshoring* pour les entreprises. Les principaux motifs de relocalisation identifiés sont liés à un manque de flexibilité des opérations et les problèmes de qualité rencontrés dans le cadre des activités délocalisées (Dachs et al., 2019). Ces résultats concordent avec le fait que les problèmes de fabrication et de qualité soient la principale source de perturbation de l'approvisionnement en médicaments en Europe. Le manque de flexibilité s'explique par la consolidation croissante des fournisseurs en amont de la chaîne d'approvisionnement de la GVC pharmaceutique. Le coût de la main-d'œuvre est également l'une des raisons citées, ce qui peut être lié à la hausse progressive des salaires en Chine. Les coûts de transports sont aussi mentionnés comme un motif de relocalisation des activités. L'importance de ce facteur est susceptible d'avoir considérablement augmenté depuis le début de la crise énergétique induite par l'invasion de l'Ukraine par la Russie.

Jusqu'à maintenant, les pénuries liées à de tels chocs systémiques sont bien plus rares que celles causées par d'autres facteurs cités précédemment. Cependant, la probabilité d'apparition de chocs exogènes devrait augmenter dans le futur (Jones et al., 2008 ; Pike et al., 2014). Le réchauffement climatique et les phénomènes météorologiques extrêmes en résultant ont contribué à ce que le nombre de catastrophes naturelles observé soit 5 fois supérieur aux chiffres enregistrés il y a 50 ans. La gravité de ces catastrophes est également susceptible de croître progressivement, générant donc des pertes humaines et des coûts

économiques de plus en plus importants (WMO, 2021). En outre, le réchauffement climatique peut également accroître le risque de transmission de maladies virales inter espèces en multipliant les points de contact entre un agent pathogène et une personne à partir de laquelle une épidémie peut débiter (Carlson et al., 2022 ; Mora et al., 2022). Ces interactions sont aussi favorisées par l'expansion territoriale de l'Homme dans des habitats naturels au sein desquels la probabilité de contagion inter espèce augmente (Felbab-Brown, 2022). Enfin, les tensions croissantes observées sur la scène géopolitique, avec notamment la guerre commerciale entre les États-Unis et la Chine, et plus récemment l'invasion de l'Ukraine par la Russie depuis février 2022, ont créé un climat d'incertitude pour les entreprises. 78% des multinationales considèrent les tensions géopolitiques comme la plus importante menace au fonctionnement de leur chaîne d'approvisionnement actuellement (BDO, 2022). Ces nouvelles considérations sont fortement susceptibles d'amener les entreprises à redéfinir l'importance de l'optimisation des coûts de la chaîne de valeur au profit de sa résilience et sa sécurité d'approvisionnement. Dans le cas d'un secteur aussi stratégique que celui des produits pharmaceutiques, le McKinsey Global Institute (MGI) souligne que l'initiation d'un processus de *reshoring* dépendra principalement de facteurs politiques tels que la sécurité nationale ou régionale, la compétitivité technologique d'industries stratégiques, ou encore l'autosuffisance pour assurer la sécurité d'approvisionnement (Lund et al., 2020).

Face aux différents dysfonctionnements rencontrés par les entreprises dans leurs opérations délocalisées, ainsi qu'à l'exposition croissante des [GVC](#) à des chocs systémiques d'origine humaine ou naturelle, le [MGI](#) estime les entreprises pharmaceutiques pourraient perdre en moyenne l'équivalent de 24% de leurs revenus annuels tous les 10 ans à cause des perturbations fréquentes de leur chaîne d'approvisionnement. Nous pouvons dès lors observer un meilleur alignement entre les priorités de l'industrie pharmaceutique et celles de l'Union Européenne, aspirant tous deux à adopter une approche systémique de la résilience afin de réduire l'impact négatif de ces perturbations sur l'activité du secteur. Cette approche, développée par [l'OCDE](#), suggère que la poursuite d'efficacité et de résilience s'oppose, et que les [GVC](#) sont l'un des composants du commerce international dont l'efficacité a été le plus optimisée au cours de ces dernières décennies. Une augmentation de la résilience de ces chaînes de valeur nécessiterait la mise en place de mesures qui viendront réduire l'optimisation des coûts des chaînes d'approvisionnement, au profit d'une meilleure capacité

à faire face à des perturbations et retrouver rapidement sa situation initiale (Hynes et al., 2020).

Bien que cette notion de résilience soit souvent utilisée dans la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe et les discussions autour du *reshoring*, il serait plus correct de parler de robustesse de la chaîne de valeur puisque les mesures mises en place visent surtout à permettre au secteur pharmaceutique d'opérer même en temps de crise et non à rapidement opérer un retour à la normal à la suite d'un choc systémique ou d'une perturbation (Miroudot, 2020; Brandon-Jones et al., 2014).

Une stratégie visant à augmenter la robustesse de la chaîne d'approvisionnement de l'industrie pharmaceutique européenne favoriserait davantage la diversification des sources d'approvisionnement via le *multisourcing* qui consiste donc à collaborer avec plusieurs fournisseurs afin de réduire le risque de dépendance envers une seule source d'approvisionnement. Cependant, la consolidation accrue en amont de la chaîne de valeur pharmaceutique a réduit l'approvisionnement de certains produits pharmaceutiques à un nombre limité de fournisseurs hautement concentrés géographiquement. Bien que la littérature oppose souvent la notion de *multisourcing* à celle de *reshoring* pour pallier les problèmes de résilience / robustesse des chaînes de valeur, la mise en place de capacités de production de produits pharmaceutiques en Europe permettrait de résoudre partiellement ce manque de diversité des sources d'approvisionnement en en développant une nouvelle sur laquelle l'UE aurait un meilleur contrôle en cas de chocs exogènes. Nous avons également vu au cours de la pandémie que la coopération internationale et l'ouverture économique des nations pouvaient être remises en question par l'obligation des gouvernements nationaux de prioriser avant tout les besoins de leur propre population, pouvant donc amener à des restrictions des exportations de produits critiques comme les médicaments en temps de crise. Dans ce cas de figure, une stratégie de relocalisation de l'industrie pharmaceutique en Europe ne doit pas être vue comme une approche alternative au *multisourcing*, mais plutôt comme une mesure complémentaire à l'accomplissement des buts communs d'atténuation de la concentration géographique de la production, et de diversification des sources d'approvisionnement.

4.4.2 Quels produits relocaliser ?

Il est clair que la relocalisation totale de l'industrie pharmaceutique européenne ne se justifie pas puisque les problèmes de dépendance et de sécurité d'approvisionnement qui en

découlent ne concernent que certains produits pharmaceutiques. Nous avons évoqué à de multiples reprises au cours de ce mémoire que les relations de dépendance les plus importantes étaient observées pour les produits pharmaceutiques à faible valeur ajoutée comme les [KSM](#), les intermédiaires et [APIs](#) basiques, et les médicaments génériques. Afin de clarifier quels produits seraient sujets à une stratégie de relocalisation, la création d'une liste exhaustive des produits pharmaceutiques critiques permettrait le développement de mesures adaptées à la nature spécifique des dépendances stratégiques identifiées. Cela éviterait la mise en place de mesures législatives générales qui seraient trop coûteuses et étendues, et qui pourraient porter préjudice au réseau complexe de partenaires que l'industrie pharmaceutique européenne s'est forgée au fil du temps.

Le principal défi pour la relocalisation de la production de produits à faible valeur ajoutée est lié à sa faible rentabilité. En effet, les produits concurrents fabriqués en Asie resteront moins chers que ceux produits en Europe du fait des différences de salaires et de cadre réglementaire. Pour que cette production soit économiquement viable pour les entreprises pharmaceutiques, le prix des produits pharmaceutiques concernés devra éventuellement augmenter. Une solution largement répandue par les parties prenantes du secteur pharmaceutique consisterait à réduire l'importance du prix dans l'attribution des contrats publics d'achats de médicaments au profit d'autres critères tels que la résilience / robustesse de la chaîne d'approvisionnement des candidats, la provenance des médicaments, l'impact environnemental de l'activité des entreprises, etc. (Gerecke et al., 2022 ; EFCG, 2021 ; FEAM, 2021). Si l'attribution du contrat ne se base plus principalement sur les prix et prend en compte d'autres facteurs, alors il sera envisageable pour les fabricants de médicaments de repenser leur chaîne de valeur en se focalisant moins sur la délocalisation de la production dans des régions disposant d'une main-d'œuvre bon marché. L'évolution du système d'appels d'offres publiques serait ainsi alignée avec les objectifs et valeurs que l'UE souhaite prôner à travers ses nouvelles politiques industrielles. Indirectement, un processus d'attribution des contrats publics pourrait également faire évoluer plus rapidement le cadre réglementaire de l'industrie pharmaceutique des pays émergents pour que ceux-ci restent compétitifs à l'international.

Cependant, relocaliser la production de produits pharmaceutiques critiques à faible valeur ajoutée ne résout pas le problème de dépendance de l'industrie pharmaceutique européenne envers la Chine pour s'approvisionner en matières premières. Une incertitude demeure dès

lors quant à la viabilité d'une stratégie de *reshoring* si un goulet d'étranglement persiste au départ de la chaîne de valeur pharmaceutique. La Stratégie Industrielle pour l'Europe s'intéresse également aux dépendances stratégiques de l'UE pour son approvisionnement en Ressources Naturelles jugées Critiques (RNC) et en a identifié 30 sur base de leur importance sur le plan économique et la vulnérabilité de leur approvisionnement. Le degré de vulnérabilité est notamment déterminé par la propension de certaines ressources naturelles à subir des restrictions à l'export, et par la concentration de leur approvisionnement. La Chine fournit par exemple 98% de la demande européenne en terres rares, et 93% de ses besoins en magnésium. D'autres pays disposent également d'un quasi-monopole sur l'approvisionnement de l'UE en matières premières critiques comme l'Afrique du Sud avec l'iridium (92%) et le ruthénium (93%), ou encore la Turquie avec les borates (98%) (Commission Européenne, 2020). Cependant, l'industrie pharmaceutique ne fait pas partie des secteurs stratégiques inclus pour l'élaboration de la liste des [RNC](#) dont la résilience de l'approvisionnement sera renforcée dans le cadre de la Stratégie Industrielle pour l'Europe et du *Critical Raw Materials Act* adopté par la Commission Européenne en septembre 2022. Il est possible que certaines des matières premières critiques retenues soient également employées dans l'industrie pharmaceutique, mais cette dernière ne fit pas l'objet d'une attention particulière comme le furent les énergies renouvelables, l'électromobilité, ou le secteur aérospatial et de la défense. Ce choix peut s'expliquer du fait que la Stratégie Industrielle pour l'Europe consacre déjà une section dédiée aux dépendances stratégiques de l'industrie pharmaceutique pour son approvisionnement en [APIs](#) et intermédiaires. Cependant, certaines vulnérabilités au sein de la chaîne de valeur pharmaceutique persisteront si la concentration d'approvisionnement en matières premières critiques pour l'industrie pharmaceutique n'est pas résolue à travers une éventuelle diversification des sources d'approvisionnement.

L'UE pourrait s'appuyer sur stratégie hybride reposant sur des sources internes et externes d'approvisionnement comme déjà préconisée pour sécuriser la disponibilité de [RNC](#) dans le cadre de la transition énergétique de l'Europe. Ce projet pourrait amener la demande en RNC à quadrupler afin de développer les technologies et infrastructures nécessaires pour atteindre les objectifs environnementaux fixés par les accords de Paris (Umbach, 2021). En outre, le secteur européen de l'énergie fait face à une situation de dépendance envers la Chine relativement similaire à l'industrie pharmaceutique pour se fournir en matières premières

stratégiques telles que les terres rares. Les exportations chinoises de ces dernières furent déjà restreintes par le passé dans le cadre de politiques gouvernementales visant à assurer la sécurité nationale et endiguer la dégradation de l'environnement résultant des activités de minage. Compte tenu du fait que la Chine fournit à l'Europe 62% des [RNC](#) actuellement listées par la Commission Européenne, une restriction des exportations chinoises de [RNC](#) impacte directement la résilience de la chaîne de valeur du secteur européen de l'énergie de la même façon que pourrait l'être l'industrie pharmaceutique avec d'autres matières premières critiques pour lesquelles l'Europe est hautement dépendante envers la Chine. Dès lors, une diversification des sources d'approvisionnement ainsi qu'un développement de capacités locales pour les [RNC](#) est l'approche préconisée par l'UE pour augmenter son autonomie stratégique ouverte et réduire son exposition à des dépendances indésirables d'autant plus préjudiciable compte tenu du climat géopolitique actuel.

Cette approche pourrait être élargie pour y inclure le secteur pharmaceutique. Néanmoins, selon Maggie Saykali, la complexité de la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique implique l'utilisation d'une énorme variété de matières premières, dont certaines non-accessibles localement ([Annexe 2](#)). Il semble dès lors essentiel dans un premier temps de définir au niveau européen les chaînes de valeur qui devront être rapatriées pour des questions de sécurité d'approvisionnement et évaluer la faisabilité d'une production locale des différentes étapes de production des produits pharmaceutiques relocalisés. A partir de là, la liste des matières premières stratégiques serait clarifiée et les institutions européennes auraient une meilleure capacité à évaluer la possibilité de s'approvisionner localement en certaines ressources naturelles ou s'il est nécessaire de les importer depuis l'étranger dans le cas où ces ressources ne sont pas ou difficilement accessibles en Europe pour des raisons environnementales ou technologiques. Dans le cas échéant, l'Europe peut sécuriser son approvisionnement en ressources naturelles depuis des sources extérieures via la conclusion de contrats long terme avec un ou plusieurs partenaires commerciaux afin de diversifier les sources d'approvisionnement et accroître la résilience la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique. Néanmoins, le respect de ces contrats long termes pourrait être compromis dans des situations exceptionnelles au cours desquelles le pays exportateur déciderait d'utiliser certaines matières premières comme armes géopolitiques en conditionnant sa livraison à toute une série de mesures ([Annexe 2](#)). Au vu de l'instabilité du contexte

géopolitique actuel, il semble dès lors crucial de diversifier les sources d’approvisionnement si la disponibilité géographique de ressources naturelles stratégiques le permet.

4.4.3 Rôle des nouvelles technologies dans la viabilité du *reshoring*

L’Union européenne fonde de nombreux espoirs dans l’utilisation de nouvelles technologies au sein de l’industrie pharmaceutique pour rendre le secteur plus compétitif. Cette ambition se reflète bien dans la place importante que joue la transition digitale dans le programme long terme de l’UE et les investissements considérables qui lui sont octroyés dans le cadre du plan financier pluriannuel 2021-2027 à travers des programmes divers (Horizon Europe, Digital Europe, EU4Health, etc.).

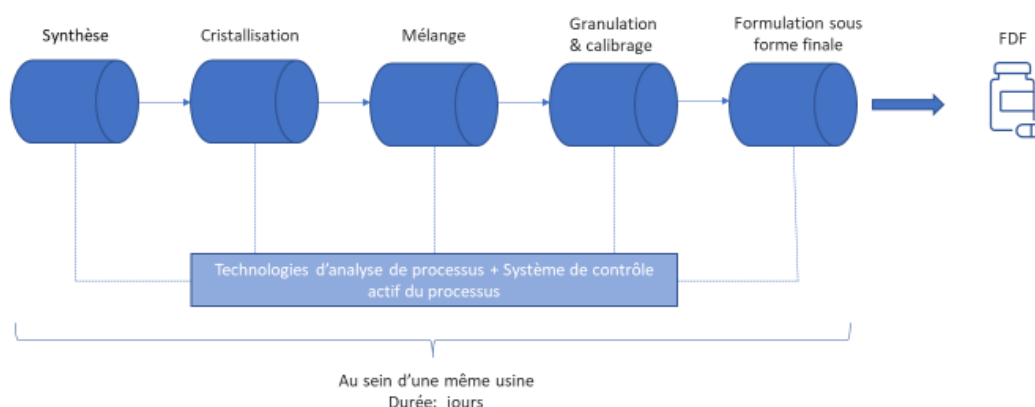
Les nouvelles technologies et l’innovation ont toujours joué un rôle majeur dans l’industrie pharmaceutique pour développer des produits toujours plus révolutionnaires. Cependant, l’UE compte également mettre à profit les nombreuses avancées technologiques dans le domaine du *smart manufacturing* pour développer des processus de fabrication plus efficaces et respectueux de l’environnement afin de contrebalancer les défauts induits par une production de produits pharmaceutiques en Europe (coûts de la main-d’œuvre, cadre réglementaire plus strict) qui amena par le passé les entreprises à délocaliser la chaîne de valeur vers l’Asie. Les usines intelligentes utilisent des technologies telles que l’Internet des objets, le *cloud computing*, l’intelligence artificielle, ou le *machine learning* pour atteindre un degré d’automatisation et d’optimisation des opérations capable de générer des gains d’efficacité considérables tout en maintenant des niveaux de qualité de production très élevés. Compte tenu des opportunités extraordinaires offertes par ces nouvelles technologies, le terme *Industry 4.0* est parfois utilisé pour définir leur utilisation à des fins industrielles afin de souligner leur capacité à révolutionner la façon dont les entreprises produiront dans le futur.

Avant de songer à une application éventuelle de l’*Industry 4.0*, il est important de souligner que le secteur pharmaceutique adopta relativement lentement les nouvelles technologies de l’information et de la communication introduites par la troisième révolution industrielle (Arden et al., 2021a). L’utilisation de ces nouveaux outils afin de développer des méthodes de production de médicaments avancées est encore peu répandue dans l’industrie pharmaceutique.

1. Continuous manufacturing

La fabrication de substances actives en continu (*Pharmaceutical Continuous Manufacturing*) est un exemple d'optimisation et d'automatisation du processus de production de produits pharmaceutiques qui fut rendu possible par l'utilisation des technologies attribuées à l'*Industry 3.0* (Arden et al., 2021b). Bien que ce type de technologies soit employé depuis longtemps dans de nombreuses autres industries, ce n'est que récemment que le *Continuous Manufacturing* (CM) commença à se démocratiser dans le secteur pharmaceutique (Hock et al., 2021). Face à la pression croissante imposée sur les prix des médicaments et la concurrence toujours plus importante que représentent les médicaments génériques, le [CM](#) attire l'attention de plus en plus d'acteurs du secteur pharmaceutique afin de réduire les coûts de production tout en améliorant la qualité de produits pharmaceutiques (Schaber et al., 2011a). Le processus de fabrication en continu s'oppose à la méthode de fabrication en lot qui est traditionnellement utilisée pour la production de produits pharmaceutiques. La fabrication en lot consiste en un enchaînement d'étapes de production distinctes et réalisées individuellement l'une à la suite de l'autre. Chaque étape est séparée par un contrôle de la qualité des produits fabriqués ainsi que leur stockage pour être transférés vers la prochaine étape de production, qui peut éventuellement se réaliser sur un autre site de fabrication. Inversement, le [CM](#) est un processus de production qui combine chaque étape de fabrication afin de réaliser le produit final sans interruption, et ce au sein d'un même établissement. Pour ce faire, le [CM](#) nécessite la conception d'un processus de production plus avancé, en tirant notamment profit des technologies d'analyse de processus pour contrôler le bon déroulement des étapes de production et la qualité des produits pharmaceutiques en temps réel (Lee et al., 2015).

Processus de fabrication en continu



Processus de fabrication en lot

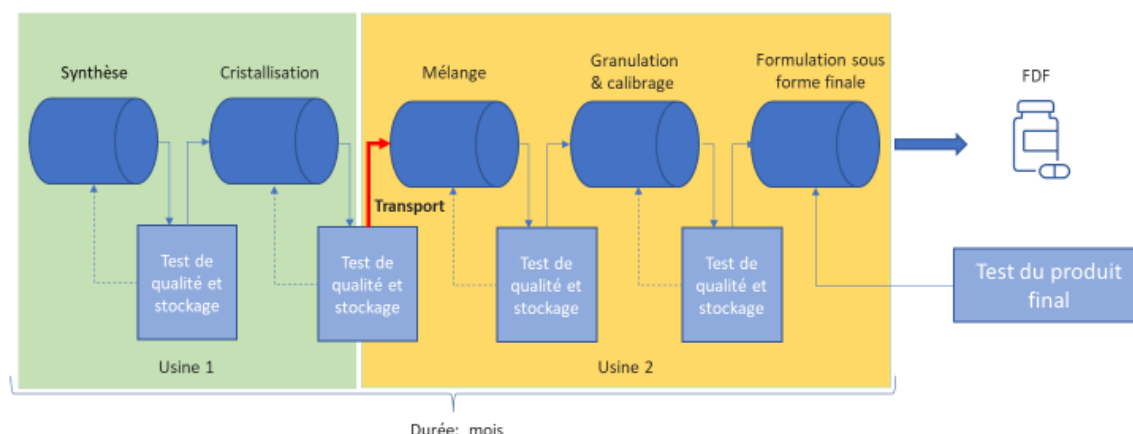


Schéma 8b : interprétation traduite depuis: <https://doi.org/10.1007/s12247-015-9215-8>

Grace à l'optimisation et à l'automatisation du processus de production, le [CM](#) offre de nombreux bénéfices pour le fabricant de produits pharmaceutiques. Tout d'abord, le passage d'une production en lot à une production en continu a le potentiel de réduire de 30% à 67% les coûts d'exploitation annuels d'une usine de fabrication de produits pharmaceutiques (Schaber et al., 2011b ; Rockoff, 2015). Le [CM](#) permet également une réduction des coûts en équipement du fait que les machines employées pour la production en continu sont généralement de plus petites tailles, mais offrent un taux d'utilisation plus élevé, tandis que la production en lot requiert des installations plus volumineuses et propres à chaque étape du processus de fabrication des produits pharmaceutiques (Burcham et al., 2018a ; Konstantinov & Cooney, 2015). La qualité de ces derniers sera d'ailleurs mieux assurée grâce au contrôle en temps réel des opérations et l'élimination des interruptions de production entre chaque étape qui peuvent dégrader l'état des ingrédients pharmaceutiques s'ils sont exposés à des conditions inadéquates durant leur transfert d'une étape de production à une autre. L'environnement fermé et ininterrompu offert par le [CM](#), couplé aux technologies d'analyse de processus, permet une meilleure standardisation de la production et réduit donc le risque de dégradation de la qualité des produits pharmaceutiques.

En outre, le [CM](#) s'avère être une méthode de production pouvant augmenter la résilience de la chaîne d'approvisionnement des produits pharmaceutiques. En effet, nous avons vu précédemment que la moitié des pénuries enregistrées en Europe sont liées à des problèmes de qualité et de fabrication des produits pharmaceutiques, faisant de cette cause la principale source de perturbation de l'approvisionnement en médicaments. Grâce à son contrôle

continu de la qualité des produits pharmaceutiques, le [CM](#) a le potentiel de considérablement réduire le risque qu'un problème de qualité ne survienne au cours du processus de fabrication du médicament. De plus, le [CM](#) permet à l'ensemble des étapes de production d'être réalisé au sein d'un établissement unique, ce qui mène donc à une diminution des coûts logistiques, un raccourcissement des chaînes d'approvisionnement et réduit dès lors leur exposition à des perturbations. De surcroît, grâce aux gains de temps réalisés via la production en continu des produits pharmaceutiques, la [FDA](#) estime que certains médicaments qui peuvent prendre jusqu'à un mois à être produits via la production en lot ne pourraient nécessiter que quelques jours s'ils étaient fabriqués en continu (U.S. Food and Drug Administration, 2018). Le [CM](#) offre également plus de flexibilité pour répondre à un changement de la demande puisqu'il suffit de faire varier la durée d'exécution de la production en continu pour obtenir le volume de production souhaité (Vanhoorne & Vervae, 2020). La production en lot est bien plus rigide puisque la taille des lots de production est déterminée au préalable par les dimensions du matériel de production (Burcham et al., 2018b). Cette différence de délai de production ainsi que la flexibilité qu'apporte le [CM](#) augmente grandement la capacité des chaînes d'approvisionnement de produits pharmaceutiques à réagir face à une hausse soudaine de la demande pour un médicament.

Au vu des nombreux bénéfices offerts par le [CM](#), il est surprenant que cette méthode de production ne soit pas davantage répandue au sein de l'industrie pharmaceutique. Il semblerait que la disponibilité de suffisamment de capacités de production traditionnelles n'encourage pas les fabricants à investir pour remplacer les installations existantes par des sites de fabrication basés sur le [CM](#) (Poechlauer et al., 2012). Cependant, une relocalisation en Europe de la production de produits pharmaceutiques jugés critiques impliquerait le développement de nouvelles capacités de production qui pourraient dès lors tirer profit des avantages offerts par la fabrication en continu (Kahn, 2022). Cette démarche pourrait nécessiter un soutien public aux entreprises pharmaceutiques pour augmenter la viabilité économique d'un tel changement de paradigme, mais impliquera également un cadre réglementaire propice à l'utilisation du [CM](#) pour la production de produits pharmaceutiques. L'[EMA](#) est favorable au développement de méthodes de fabrication pharmaceutique innovante. Cependant, les entreprises pharmaceutiques déplorent que la réglementation européenne relative au contrôle et à la gestion de la qualité dans la fabrication des produits pharmaceutiques ne soit pas adaptée à l'utilisation des nouvelles technologies dans le cadre

de la production de produits pharmaceutiques (Milmo, 2017). Pour pallier ce retard, l'[EMA](#) travaille actuellement en collaboration avec le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) sur l'élaboration de nouvelles lignes directrices (ICH Q13) pour soutenir l'adoption du [CM](#) par les entreprises pharmaceutiques (Miglierini, 2021). Une première version du document fut publiée en juillet 2021 sur base de laquelle l'[EMA](#) récolta les retours des acteurs de l'industrie pharmaceutique afin d'élaborer la version finale des lignes directrices harmonisées. À travers cette initiative, l'[EMA](#) offre un cadre réglementaire propice à la démocratisation du [CM](#) en Europe et rend dès lors une relocalisation de la production de produits pharmaceutiques plus flexible, plus résiliente, et tout aussi rentable qu'une production traditionnelle réalisée en Chine.

L'entreprise Seqens en est un exemple récent. La firme française, spécialisée dans la fabrication de principes actifs, participe à la relocalisation de la production de paracétamol en France via la création d'une usine dont les opérations sont automatisées pour pouvoir concurrencer les producteurs asiatiques qui tirent les prix vers le bas. Seqens utilise notamment la fabrication de substances actives en continu afin de bénéficier de gain d'efficacité, mais également pour améliorer l'empreinte environnementale de la fabrication de [l'API](#). L'adoption d'une approche innovante et durable du processus de fabrication et une élimination des déchets respectueuse de l'environnement permet à cette production européenne de paracétamol d'être aussi compétitive au niveau des prix que celle réalisée en Chine ou en Inde, tout en réduisant les externalités négatives de l'activité industrielle du secteur pharmaceutique.

II. Industry 4.0

Malgré le fait que l'*Industry 4.0* ait le potentiel d'accroître encore davantage l'efficacité du processus de fabrication de médicaments (Ntamo et al., 2022), ces technologies ne sont pas encore assez répandues dans l'industrie pharmaceutique pour correctement estimer les gains qu'elles pourraient générer. Cependant, plusieurs sources semblent indiquer une corrélation entre les investissements en technologies digitales et un processus de relocalisation de la production en Europe, laissant suggérer que les opportunités offertes par l'*Industry 4.0* augmentent la viabilité du *reshoring* (Dachs et al., 2019).

La relocalisation de la production de produits pharmaceutiques critiques résout les problèmes majeurs rencontrés par les fabricants dans le cadre de leurs opérations délocalisées (manque

de flexibilité, problèmes de fabrication ou de qualité, etc.). Les inconvénients principaux pour les entreprises résident dans le coût de fabrication supérieur et les normes environnementales et de sécurité plus strictes en Europe, nécessitant des dépenses supplémentaires pour développer une activité conforme aux standards en vigueur. Ces deux facteurs génèrent une augmentation des coûts et diminuent la rentabilité de la production qui pourrait résulter en un prix plus élevé pour le consommateur. Au niveau des coûts de fabrication, les gains d'efficacité offerts par les méthodes de fabrication avancées de produits pharmaceutiques sont suffisants pour compenser les autres avantages sur les coûts dont disposent les pays asiatiques, rendant la production en continu réalisée dans un pays développé plus attractive qu'une production traditionnelle de médicaments effectuée en Chine (Rossi, 2022). Au niveau environnemental, l'*Industry 4.0* peut permettre aux entreprises de développer une activité plus durable en adoptant des processus de fabrication au cours desquels l'utilisation des ressources est optimisée (Machado et al., 2019 ; Ching et al., 2022 ; Laseur, 2019). Une utilisation plus répandue des nouvelles technologies dans l'industrie pharmaceutique peut donc pallier les défauts majeurs d'une production relocalisée en offrant ainsi des médicaments abordables et un plus faible risque de pénurie pour le patient.

Bien entendu, le développement de sites de fabrications de produits pharmaceutiques tirant profit de ces nouvelles technologies nécessitera des investissements considérables en amont pour les entreprises. Il sera dès lors nécessaire que le secteur privé et les institutions européennes collaborent afin de partager ces coûts à travers des programmes de subsides augmentant l'attractivité d'une installation locale des capacités de production et par la suite l'autonomie stratégique ouverte de l'UE. C'est notamment l'approche adoptée en France pour la relocalisation du paracétamol, pour laquelle la création d'une nouvelle usine de fabrication induira un coût total de 100 millions, dont le tiers sera pris en charge par l'État français.

4.5 Mesures complémentaires au *reshoring*

Les recherches académiques ont souvent tendance à opposer les différentes politiques visant à accroître la robustesse / résilience de la chaîne d'approvisionnement de l'industrie pharmaceutique afin de déterminer quelle mesure est la plus efficace. La réponse la plus probable est qu'une combinaison de plusieurs méthodes offrirait les meilleurs résultats. Bien que le *reshoring* permette d'atténuer plusieurs vulnérabilités majeures du système européen d'approvisionnement en médicaments, cette approche a également ses limites.

D'un point de vue économique, il n'est pas réaliste de relocaliser en Europe l'entièreté de la chaîne de valeur de produits pharmaceutiques à faible valeur ajoutée, et ce même si les pouvoirs publics mettent en place des politiques incitatives pour favoriser une régionalisation des chaînes d'approvisionnement. D'un point de vue pratique, certaines matières premières nécessaires à l'élaboration de produits pharmaceutiques stratégiques ne sont tout simplement peu ou pas disponibles en Europe et nécessiteront dès lors leur importation dans le cas d'une production locale de médicaments. Enfin, d'un point de vue logistique, un processus de *reshoring* excessif pourrait déstabiliser les systèmes de production complexes établis au sein de l'industrie pharmaceutique et mener en réalité à une baisse de la sécurité d'approvisionnement (Baldwin & Evenett 2020, p.22). Ces limites du *reshoring* peuvent cependant être compensées par la mise en place de mesures complémentaires pour atteindre une résilience accrue de la chaîne d'approvisionnement.

Tout d'abord, il est crucial d'élaborer une liste de produits pharmaceutiques critiques au niveau européen afin d'identifier précisément les produits stratégiques les plus vulnérables. Le degré de criticité d'un produit peut être défini via de nombreux critères comme sa propension à être en pénurie par le passé, le type de maladie qu'il traite, l'existence de traitement alternatif, le degré de dépendance envers l'extérieur pour son approvisionnement, etc. De telles listes de médicaments essentiels et exposés à un haut risque de pénurie commencent à être développées à l'échelle nationale par de nombreux États membres afin de mettre en place des mesures spécifiques pour assurer leur approvisionnement. Une mesure similaire à l'échelle européenne permettrait l'organisation d'une action commune et coordonnée propice à une coopération ultérieure pour combattre les risques de pénurie au niveau régional. L'élaboration d'une telle liste peut également être une mesure préalable à un processus de *reshoring* afin de correctement identifier les produits pharmaceutiques critiques pour lesquels la mise en place de capacités de production locales présente le plus d'intérêt.

Ensuite, la création de réserves stratégiques de produits pharmaceutiques critiques peut grandement accroître la capacité de réponse à d'éventuelles pénuries en cas de perturbations de la chaîne d'approvisionnement. L'UE compte déjà établir un tel système de stockage via la création de [l'HERA](#). Cependant, cette approche pourrait être étendue au secteur privé en exigeant des entreprises pharmaceutiques de maintenir des stocks de produits stratégiques. L'UE pourrait promouvoir cette pratique à travers des aides financières ou encore en la

considérant comme un critère majeur dans l'attribution de contrats publics. Le type de produits pharmaceutiques stocké est également déterminant. Le stockage de [FDF](#) permet une réaction plus rapide face à l'apparition d'un risque de pénurie, mais comporte également plusieurs défauts. Le premier concerne la durée de vie du produit sous forme finale, qui n'est que de 2 ans, contre 5 ans pour les [APIs](#). Par conséquent, le stock de [FDF](#) est davantage susceptible de devoir être remplacé pour éviter que les médicaments ne soient périmés, engendrant des coûts supplémentaires (Edwards, 2021). Ensuite, un médicament sous forme finale offre moins de flexibilité qu'un [API](#) quant à son utilisation. En effet, une substance active peut être employée pour la production d'une grande variété de produits pharmaceutiques différents, permettant donc de répondre à un plus grand nombre de situations de pénurie. En outre, si nous considérons que la transformation sous forme finale comprend l'emballage final, cela peut poser un problème dans la distribution du médicament à travers l'Europe à cause des différences de formats d'emballage en vigueur d'un Etat-Membre à l'autre (Colin-Oesterlé, 2020). Enfin, la création de stocks stratégiques d'[APIs](#) critiques peut être particulièrement pertinente en complémentarité d'une stratégie de *reshoring* afin de garantir la disponibilité d'ingrédients intermédiaires n'étant pas disponibles en Europe, mais pouvant être transformés sous forme finale localement, et ainsi augmenter l'autonomie stratégique de l'UE. Compte tenu de ces arguments, le stockage d'[APIs](#) et matières premières critiques semble offrir le plus de flexibilité et de sécurité d'approvisionnement. Cependant, disposer de réserve de FDF reste l'option permettant le plus de réactivité. On estime que la durée moyenne des pénuries enregistrées à travers l'UE avoisine les 137 jours (de Jongh & al., 2021b). Une meilleure gestion des stocks de produits pharmaceutiques critiques par les acteurs publics et privés pourrait dès lors offrir une réponse court terme à travers des stocks de [FDF](#), accompagnée d'un stock d'ingrédients intermédiaires nécessaires à la production locale de médicaments stratégiques pour répondre à la demande excédentaire sur la durée.

Enfin, il serait pertinent d'améliorer les systèmes nationaux et européens de récolte de données permettant une meilleure anticipation des risques de pénuries de médicaments. Les agences européennes de la santé joueront un rôle crucial à cet effet. D'une part, l'[HERA](#) compte développer de nombreux outils de collecte d'information afin d'élaborer des mesures médicales adaptées aux menaces sanitaires identifiées. L'[HERA](#) compte par exemple créer une plateforme interactive regroupant les capacités de production européennes et les sources d'approvisionnement en produits pharmaceutiques et matières premières, ainsi qu'un outil

visant à recenser la disponibilité des mesures médicales prévues pour répondre aux risques sanitaires éventuels. D'autre part, les nouvelles responsabilités de l'[EMA](#) en feront un intermédiaire majeur entre l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics européens et nationaux. L'Agence européenne des médicaments souhaite mettre en place un réseau interactif au niveau européen permettant le signalement des pénuries de médicaments par les acteurs du secteur de la santé. Cet outil de surveillance européen offrira un point de contact unique pour la récolte d'information concernant les risques éventuels de perturbation d'approvisionnement en produits pharmaceutiques. De telles initiatives européennes augmenteront grandement la capacité de réponse et d'anticipation aux risques de pénuries de médicaments et donc la résilience de leur approvisionnement à travers l'UE. En outre, l'Union européenne et les Etats-Membre devraient œuvrer à améliorer le partage de données relatives à l'état des stocks nationaux de produits pharmaceutiques afin de pouvoir transférer des réserves de médicaments d'un pays à un autre en cas de pénurie localisée. Au-delà des données sur l'état des stocks de produits pharmaceutiques, les pays de l'UE devraient aussi harmoniser leurs méthodes de récolte d'information sur les pénuries enregistrées en mentionnant notamment leurs causes éventuelles pour plus facilement identifier les vulnérabilités au sein de la chaîne d'approvisionnement. Idéalement, les entreprises pharmaceutiques devraient être sujettes à des exigences de transparence similaires quant à l'état de leur stock afin de faciliter l'estimation des risques de pénuries et y répondre.

5. Recommandations

Bien que la publication du texte législatif final de la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe soit prévue aux alentours de mars 2023, nous savons déjà qu'il contiendra un volet dédié à la propriété intellectuelle, à l'environnement et la question du déversement des polluants dans l'eau, ou encore une section liée à l'innovation dans le cadre du traitement des maladies orphelines. Cependant, l'étendue des mesures proposées pour la relocalisation de l'industrie pharmaceutique européenne et pour la sécurité de l'approvisionnement en médicament reste à définir. Accroître l'autonomie stratégique ouverte de l'Union Européenne dans le secteur pharmaceutique demeure une priorité pour la Commission Européenne. Dès lors, nous pouvons envisager une série de réformes qui pourraient permettre à l'UE de parvenir à cet objectif en réduisant sa dépendance d'approvisionnement envers l'extérieur qui s'est accentuée ces dernières années.

1. L'élaboration d'une liste de médicaments critiques à l'échelle européenne pourrait être le point de départ pour définir les chaînes de valeur pharmaceutiques à relocaliser en priorité sur base de leur importance sur le plan économique et de la vulnérabilité de leur approvisionnement. Le degré de vulnérabilité pourrait notamment être déterminé par la propension de certains produits pharmaceutiques à subir des restrictions à l'export ou à se retrouver en situation de pénurie, par le manque de diversité des sources d'approvisionnement, ou encore leur importance dans l'élaboration de médicaments jugés essentiels ou d'intérêt thérapeutique majeur. L'analyse effectuée au cours de ce mémoire semble indiquer que les produits pharmaceutiques chimiques à faible valeur ajoutée, tels que les [KSM](#), les intermédiaires, et les médicaments génériques, sont exposés à un risque accru de perturbation pouvant générer des pénuries en Europe. Leur approvisionnement repose sur un nombre limité de fournisseurs étrangers hautement concentrés géographiquement en Chine et en Inde. D'autres produits pharmaceutiques pourraient être inclus dans la liste des produits critiques selon les critères retenus pour élaborer la liste et les informations dont dispose la Commission Européenne quant à la fragilité de certaines chaînes d'approvisionnement considérées comme stratégiques. Cette première étape semble essentielle pour éviter d'entreprendre un processus de *reshoring* excessif qui pourrait déstabiliser les systèmes de production

complexes établis au sein de l'industrie pharmaceutique et mener en réalité à une baisse de la sécurité d'approvisionnement.

2. Dès lors que les produits pharmaceutiques critiques sont identifiés, une relocalisation totale ou partielle de la chaîne de valeur des produits critiques est envisageable afin de pallier le manque de diversification et la concentration géographique des sources d'approvisionnement. Le fait de relocaliser et de créer des capacités de production directement en Europe pour les produits les plus stratégiques offre l'avantage de non seulement créer une nouvelle source d'approvisionnement, mais qui plus est une nouvelle source d'approvisionnement sur laquelle l'Europe aura un contrôle en cas de chocs systémiques susceptibles de devenir de plus en plus fréquents.

3. Le développement des nouvelles capacités de production locales pour les produits pharmaceutiques critiques devra être basé sur des processus de fabrication durables environnementalement parlant et viable sur le plan économique. Les technologies de production innovantes tels que le [CM](#) permettrait d'accroître la productivité et la résilience d'une production européenne par rapport à une production traditionnelle en lot. En outre, l'utilisation de processus chimiques renouvelables est à prioriser pour éviter le rapatriement de méthodes traditionnelles de fermentation, de nitrification ou encore de fluoration qui furent autrefois délocalisées dans des pays avec des normes environnementales moins strictes.
 L'adoption d'une telle approche semble essentielle pour faire coïncider les mesures de relocalisation stratégique prônées par la Commission Européenne avec le programme environnemental de l'Europe en matière de neutralité carbone et de transition écologique.

4. Pour inciter l'industrie pharmaceutique européenne à investir dans de telles technologies de production, il est crucial de faire évoluer le processus d'attribution des contrats publics d'approvisionnement en médicaments pour réduire l'importance du prix dans l'évaluation des candidats au profit d'autres critères reflétant les objectifs d'autonomie stratégique ouverte de l'Europe tels que la résilience / robustesse de la

chaîne d'approvisionnement des candidats, la provenance des produits pharmaceutiques, l'impact environnemental de l'activité des entreprises, etc.

Maintenir le système d'attribution actuel des contrats publics dans lequel le prix est le principal critère d'évaluation des candidats ne ferait que favoriser une production délocalisées soumises à des normes environnementales et de protection des travailleurs bien inférieures à celles mises en place en Europe.

De surcroît, un changement des critères d'attribution des contrats publics européens pourrait contribuer à démocratiser l'utilisation de nouvelles technologies de production et un rehaussement des normes environnementales et sociales dans l'industrie pharmaceutique mondiale. L'UE userait ainsi de son pouvoir normatif sur la scène internationale pour offrir à l'industrie pharmaceutique européenne un cadre réglementaire équitable avec les fabricants étrangers qui devront adapter leur activité aux normes européennes s'ils souhaitent poursuivre leur approvisionnement du marché unique.

5. Bien que souvent opposé à une stratégie de relocalisation dans la littérature, une diversité des sources extérieures d'approvisionnement devrait être assurée par l'UE dans la mesure du possible pour les produits pharmaceutiques et matières premières disponibles à l'étranger et peu ou pas accessibles localement. Nous avons néanmoins vu au cours de ce mémoire qu'il n'existe parfois pas de sources d'approvisionnement alternatives pour de nombreux produits pharmaceutiques fournis par la Chine ou l'Inde, raison pour laquelle le développement de capacités de production locales apparaît comme une solution adéquate pour accroître la résilience de chaîne de valeur pharmaceutique. L'UE pourrait ainsi s'appuyer sur une stratégie hybride reposant sur des sources internes et externes d'approvisionnement comme déjà préconisée pour sécuriser la disponibilité des [RNC](#) dans le cadre de la transition énergétique de l'Europe.
6. Enfin, le stockage de produits pharmaceutiques finis et non-finis permettrait de compléter les capacités de production locale et sécuriser une réserve de produits stratégiques en cas de hausse soudaine de la demande ou de chocs systémiques menant à une perturbation globale des [GVC](#).

7. Il est important de souligner que ce processus de relocalisation de l'industrie pharmaceutique européen doit s'opérer au niveau régional via une coordination des efforts entre les Etats-Membres. Une coopération entre les différentes parties prenantes telle qu'observée dans le cadre du dialogue structuré est également primordiale pour prendre en considération les intérêts de chaque intervenant et assurer la mise en place des mesures incitatives nécessaire au bon déroulement de ce changement de paradigme.

6. Conclusion

Au cours de ce mémoire, nous nous sommes intéressés à l'impact de la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe sur la viabilité d'une stratégie de relocalisation de l'industrie pharmaceutique européenne.

Pour ce faire, nous avons avant tout analysé les raisons qui ont motivé par le passé les multinationales pharmaceutiques à délocaliser leurs opérations à l'étranger. Les recherches réalisées ont révélé que les changements apportés à la réglementation de l'industrie pharmaceutique dans les pays développés ont amené les Big Pharma à transformer l'organisation de leur chaîne de valeur dans une recherche de réduction des coûts et de nouvelles opportunités de croissance.

Ces nouvelles opportunités se sont principalement présentées en Inde et en Chine, qui offraient tous deux aux multinationales pharmaceutiques un accès à une main d'œuvre relativement qualifiée et bon marché, un marché domestique en pleine croissance, une proximité avec les matières premières nécessaire au sein de l'industrie pharmaceutique, ainsi que de nombreuses mesures incitatives mises en place par les gouvernements locaux. La pénétration de ces marchés étrangers fut rendue possible par le nouveau cadre institutionnel offert par le [TRIPS](#) qui permit à partir de 1995 l'harmonisation des droits de propriété intellectuelle pour les produits pharmaceutiques au niveau international.

Cette réorganisation des GVC pharmaceutiques se fit au détriment de la sécurité d'approvisionnement, la résilience de la chaîne de valeur, et de manière plus générale l'autonomie stratégique de l'Union Européenne en matière de production de médicaments pour sa consommation domestique. L'analyse effectuée au cours de ce mémoire semble indiquer que l'organisation des chaînes d'approvisionnement de produits pharmaceutiques peut fortement varier d'un segment de produit à l'autre. Les relations de dépendance les plus importantes furent observées pour les produits pharmaceutiques chimiques à faible valeur ajoutée comme les [KSM](#), les intermédiaires et [APIs](#) basiques, et les médicaments génériques, pour lesquels la production implique l'intervention d'un nombre croissant de sous-traitants et partenaires établis en dehors de l'Union Européenne.

Cette complexification des chaînes de valeur et la dépendance accrue sur des fournisseurs extérieurs exposent l'approvisionnement en produits pharmaceutique à un risque de dysfonctionnement accru, pouvant mener à des pénuries de médicaments en Europe. La

pandémie de COVID-19 permet de mettre en lumière ces vulnérabilités au sein du secteur pharmaceutique et pourrait à nouveau faire prévaloir les intérêts politiques et stratégiques sur les motivations économiques qui ont initialement conduit à la délocalisation de nombreuses étapes de la chaîne de valeur pharmaceutique. Le train de mesure envisagé par la Commission Européenne pour accroître l'autonomie stratégique ouverte de l'Europe dans le secteur pharmaceutique comprend la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe, visant notamment à renforcer la résilience du secteur en développant des chaînes d'approvisionnement diversifiées et sûres.

Bien que le texte législatif final de cette nouvelle initiative n'ait pas encore été publié, notre analyse suggère qu'une stratégie de relocalisation ciblée sur les chaînes de valeur jugées critiques contribuerait fortement à renforcer la résilience de l'industrie pharmaceutique européenne. Comme soulignée par le McKinsey Global Institute (MGI), l'initiation d'un processus de *reshoring* dépendra principalement de facteurs politiques pour son implémentation. La Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe ainsi que les mesures complémentaires prises au niveau européen et national par certains Etats-Membre pourraient offrir le cadre institutionnel nécessaire au développement de capacités de production locales pour l'approvisionnement du marché européen.

En outre, il est primordial que ce processus de relocalisation repose sur l'utilisation de technologies de production innovantes afin d'accroître la viabilité environnementale et économique d'une production locale, et ainsi respecter le programme de l'UE en matière de transition écologique.

Enfin, plusieurs mesures complémentaires à une stratégie de relocalisation pourraient être envisagées pour optimiser la résilience de l'industrie pharmaceutique européenne. Au cours de ce mémoire, nous avons notamment mentionné les bénéfices de solutions comme l'élaboration d'une liste de produits pharmaceutiques critiques à l'échelle européenne, le *multisourcing*, la mise en place de stocks stratégiques de produits pharmaceutiques, ou encore l'évolution du processus d'attribution des contrats publics d'approvisionnement en médicaments.

7. Limites et futures recherches

Ce mémoire tenta d'évaluer l'impact des nouvelles mesures politiques européennes sur la viabilité d'une stratégie de relocalisation de l'industrie pharmaceutique. Au cours de ce travail de recherches, plusieurs limites furent néanmoins rencontrées.

Tout d'abord, la limite la plus évidente réside dans le fait que le texte législatif final de la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe n'ait pas encore été publié. D'une part, cela offre l'occasion d'émettre de nombreuses hypothèses et recommandations quant à l'orientation que pourrait prendre le train de mesures européennes visant à renforcer la résilience des chaînes de valeur pharmaceutiques. D'autre part, cette inconnue ne permet pas de précisément évaluer l'impact de cette nouvelle initiative sur la viabilité d'une stratégie de *reshoring* puisqu'un tel processus de relocalisation repose grandement sur la mise en place de politiques favorables pour accroître la viabilité économique et environnementale d'un tel projet tout en prenant en considération les intérêts des différentes parties prenantes de l'industrie pharmaceutique. Il serait dès lors intéressant de réitérer une analyse approfondie de l'impact des Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe sur l'organisation de l'industrie pharmaceutique européenne lorsque le texte législatif final sera publié aux alentours de mars 2023.

Ensuite, malgré le fait que la littérature scientifique couvre abondamment l'impact des motivations microéconomiques sur la viabilité des stratégies de relocalisation, l'influence de facteurs politiques reste comparativement peu étudiée bien que la pandémie de COVID-19 ait généré un regain d'intérêt pour cette question. L'impact de l'évolution du cadre législatif initié en Europe ainsi que de l'instabilité géopolitique sur la viabilité d'une relocalisation des activités de l'industrie pharmaceutique européenne reste dès lors à approfondir.

En effet, le prisme de ce mémoire reste focalisé sur la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe et sur certaines mesures complémentaires directement liées au secteur pharmaceutique telles que la Stratégie Industrielle pour l'Europe, la création de l'HERA, ou encore plusieurs décisions entreprises à l'échelle nationale. Il serait cependant pertinent d'évaluer l'impact de stratégies horizontales telles que le Pacte Vert pour l'Europe sur la viabilité d'une relocalisation de l'industrie pharmaceutique européenne et ainsi estimer la compatibilité des objectifs d'autonomie stratégique ouverte avec ceux de transition écologique et de neutralité carbone. Au niveau géopolitique, les répercussions de la guerre en Ukraine sur l'Europe, et notamment les conséquences de la nouvelle crise énergétique, pourraient déjà compromettre

grandement le projet de réindustrialisation européenne et devraient ainsi faire l'objet d'une analyse approfondie.

Cette problématique énergétique est également au cœur de l'adoption d'une vision novatrice de l'activité industrielle européenne axée sur l'utilisation des nouvelles technologies pour développer une industrie durable, résiliente et compétitive. Bien que nous ayons mentionné au cours de ce mémoire l'importance de remplacer les méthodes traditionnelles de fabrication par de nouvelles approches innovantes pour accroître la viabilité d'une stratégie de relocalisation, ce projet d'Industrie 5.0 implique une transformation profonde de l'activité industrielle européenne pour la rendre compatible avec les autres objectifs sociétaux de l'UE et mériterait dès lors une analyse dédiée sur son implémentation et son impact sur l'industrie pharmaceutique.

Enfin, l'industrie pharmaceutique américaine connût une phase de délocalisation similaire à celle rencontrée en Europe au point où on estime aujourd'hui qu'environ 80% des APIs employés pour la fabrication des médicaments commercialisés aux États-Unis proviennent de l'étranger. La crise sanitaire mit la lumière sur cette situation de dépendance et initia l'implémentation de mesures législatives favorables au renforcement des chaînes d'approvisionnement de produits critiques dont les produits pharmaceutiques. Il serait dès lors intéressant d'analyser la stratégie adoptée aux États-Unis pour renforcer la résilience du secteur pharmaceutique américain et ultérieurement comparer cette approche à celle préconisée en Europe lorsque le texte législatif final de la Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe sera publié.

8. Bibliographie

1. Abed, I. (2014, 15 mai). The approval process of medicines in Europe. *Medical Writing*, 23(2), 117-121. <https://doi.org/10.1179/2047480614z.000000000205>
2. Action Plan on Critical Raw Materials. (2020, septembre). European Commission. <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/42852>
3. Adami, G., Saag, K. G., Chapurlat, R. D., Guañabens, N., Haugeberg, G., Lems, W. F., Matijevic, R., Peel, N., Poddubnyy, D., & Geusens, P.. (2019). Balancing benefits and risks in the era of biologics. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 11, 1759720X1988397. <https://doi.org/10.1177/1759720x19883973>
4. Advancement of Emerging Technology Applications for Pharmaceutical Innovation and Modernization Guidance for Industry. (2018, août 24). U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/advancement-emerging-technology-applications-pharmaceutical-innovation-and-modernization-guidance>
5. Advant, S. J., PhD. (2014, 27 juin). *The Rise of Biopharmaceutical Outsourcing to Indian CDMOs*. BioProcess International. Consulté le 28 septembre 2022, à l'adresse <https://bioprocessintl.com/upstream-processing/upstream-contract-services/the-rise-of-biopharmaceutical-outsourcing-to-indian-cdmos/>
6. Agarwal, A. & Singhal, M. (2020). *India's road to freedom from Chinese API dependence*. Praxis. <https://www.praxisga.com/insights/pharma-and-life-sciences/india-s-road-to-freedom-from-chinese-api-dependence>
7. Akhtar, G. (2013). Indian Pharmaceutical Industry : An Overview. *IOSR Journal Of Humanities And Social Science*, Volume 13, Issue 3, 51-66. https://www.researchgate.net/publication/272717095_Indian_Pharmaceutical_Industry_An_Overview?enrichId=rgreq-aa5eee2270718adf5f57ba53e2ad3ebd-XXX&enrich-Source=Y292ZXJQYWdlOzI3Mjc4NzA5NTtBUzoxMDUxODkwMDUzO-DEyMjI0QDE2Mjc4MDE1NDAYNDQ%3D&el=1_x_2&esc=publicationCoverPdf
8. Albu, Meckle, Ostwald & Zubrzycki. (2016, octobre). *The Economic Footprint of Selected Pharmaceutical Companies in Europe*. Wifor. Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse https://www.wifor.com/uploads/2019/02/WifOR_Efpia_The_Economic_Footprint_of_Selected_Pharmaceutical_Companies_in_Europe-1.pdf
9. Altman, L. K. (1982, 30 octobre). A NEW INSULIN GIVEN APPROVAL FOR USE IN U.S. The New York Times. <https://www.nytimes.com/1982/10/30/us/a-new-insulin-given-approval-for-use-in-us.html>
10. Alvim-Gaston, M., Grese, T., Mahoui, A., Palkowitz, A., Pineiro-Nunez, M. & Watson, I. (2014, 31 janvier). Open Innovation Drug Discovery (OIDD) : A Potential Path to Novel Therapeutic Chemical Space. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(3), 294-303. <https://doi.org/10.2174/1568026613666131127125858>
11. Arden, N. S., Fisher, A. C., Tyner, K., Yu, L. X., Lee, S. L. & Kopcha, M. (2021). Industry 4.0 for pharmaceutical manufacturing : Preparing for the smart factories of the future. *International Journal of Pharmaceutics*, 602, 120554. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120554>
12. Athreye, S., Piscitello, L. & Shadlen, K. C. (2020, 12 octobre). Twenty-five years since TRIPS : Patent policy and international business. *Journal of International Business Policy*, 3(4), 315-328. <https://doi.org/10.1057/s42214-020-00079-1>

13. Baldwin & Evenett. (2020, 29 avril). COVID-19 and Trade Policy : Why Turning Inward Won't Work. CEPR. <https://cepr.org/publications/books-and-reports/covid-19-and-trade-policy-why-turning-inward-wont-work>
14. Bansal, A. K. & Koradia, V. (2020, 15 novembre). *The Role of Reverse Engineering in the Development of Generic Formulations*. PharmTech. <https://www.pharmtech.com/view/role-reverse-engineering-development-generic-formulations>
15. Bansal, D. & Purohit, V. K. (2013). Accessibility and use of essential medicines in health care : Current progress and challenges in India. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 4(1), 13-18. <https://doi.org/10.4103/0976-500x.107642>
16. Barber, S. L., Huang, B., Santoso, B., Laing, R., Paris, V. & Wu, C. (2013, juin). The reform of the essential medicines system in China : a comprehensive approach to universal coverage. *Journal of Global Health*, 3(1). <https://doi.org/10.7189/jogh.03.010303>
17. Barnes. (2007, 5 juillet). China to play starring role in AstraZeneca API outsourcing. outsourcing-pharma.com. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2007/07/05/China-to-play-starring-role-in-AstraZeneca-API-outsourcing>
18. BDO in United Kingdom. (2022, 4 juillet). Majority of C-suite leaders say geopolitical tensions pose biggest threat to supply chains. <https://www.bdo.co.uk/en-gb/news/2022/majority-of-c-suite-leaders-say-geopolitical-tensions-pose-biggest-threat-to-supply-chains>
19. Ben-Aharon, O., Shavit, O., & Magnezi, R.. (2017). Does drug price-regulation affect healthcare expenditures?. *The European Journal of Health Economics*, 18(7), 859–867. <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0832-z>
20. BFM Business. (2023, January 3). Gildas Barreyre (Seqens) : Une pénurie de médicaments qui inquiète les Européens - 03/01 [Video]. BFM BUSINESS. https://www.bfmtv.com/economie/replay-emissions/soixante-minutes-business/gildas-barreyre-seqens-une-penurie-de-medicaments-qui-inquiete-les-europeens-03-01_VN-202301030308.html
21. Big ambitions for India's contract research firms. C&EN. Consulté le 3 novembre 2022, à l'adresse <https://cen.acs.org/business/outsourcing/Pharmaceuticals-india-contract-research-ambitions/99/i29>
22. Blackstone, E. A., & Joseph, P. F. (2013). *The economics of biosimilars*. *American health & drug benefits*, 6(8), 469–478. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031732/>
23. Bottom. (2022, juin). Biosimilars to continue rapid growth over the next decade. <https://www.iqvia.com/blogs/2021/12/biosimilars-to-continue-rapid-growth-over-the-next-decade>
24. Boujon, J. (2021, 2 juillet). La France va produire à nouveau du paracétamol en 2023 avec une première usine en Isère. Europe 1. <https://www.europe1.fr/sante/la-france-va-reproduire-du-paracetamol-en-2023-avec-une-premiere-usine-en-isere-4055423>
25. Brandon-Jones, E. et al. (2014) 'A Contingent Resource-Based Perspective of Supply Chain Resilience and Robustness', *Journal of Supply Chain Management*, 50(3), pp. 55–73. doi: 10.1111/jscm.12050
26. Building a Resilient and Sustainable EU Health Industry. (2021, janvier). EFCG. <https://efcg.cefic.org/wp-content/uploads/2021/01/2021-Jan-EFCG-building-resilient-EU-health-industry.pdf>

27. Bumpas & Betsch. (2009, septembre). *Exploratory Study on Active Pharmaceutical Ingredient Manufacturing for Essential Medicines*. World Bank. <https://documents1.worldbank.org/curated/en/848191468149087035/pdf/530750WP0APIEx10Box345594B01PUB-LIC1.pdf>
28. Burcham, C. L., Florence, A. J. & Johnson, M. D. (2018). Continuous Manufacturing in Pharmaceutical Process Development and Manufacturing. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 9(1), 253-281. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084355>
29. Busfield, J. (2020, août). Documenting the financialisation of the pharmaceutical industry. *Social Science & Medicine*, 258, 113096. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113096>
30. Carlson, C. J., Albery, G. F., Merow, C., Trisos, C. H., Zipfel, C. M., Eskew, E. A., Olival, K. J., Ross, N. & Bansal, S. (2022). Climate change increases cross-species viral transmission risk. *Nature*, 607(7919), 555-562. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04788-w>
31. Carone, Schwierz & Xavier. (2012, décembre). Cost-containment policies in public pharmaceutical spending in the EU. *Europa*. https://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2012/pdf/ecp_461_en.pdf
32. Celia Lu, PharmD, Elsen C. Jacob, PharmD. (2019, 18 juin). *Biosimilars : Not Simply Generics*. Consulté le 19 septembre 2022, à l'adresse <https://www.uspharmacist.com/article/biosimilars-not-simply-generics>
33. Chang, S. J., Chung, J. & Moon, J. J. (2012). When do wholly owned subsidiaries perform better than joint ventures ? *Strategic Management Journal*, 34(3), 317-337. <https://doi.org/10.1002/smj.2016>
34. CHAUDHURI, S. (2012). Multinationals and Monopolies: Pharmaceutical Industry in India after TRIPS. *Economic and Political Weekly*, 47(12), 46–54. <http://www.jstor.org/stable/23214501>
35. Chen, B. K., Yang, Y. T. & Bennett, C. L. (2018, novembre). Why Biologics and Biosimilars Remain So Expensive : Despite Two Wins for Biosimilars, the Supreme Court's Recent Rulings do not Solve Fundamental Barriers to Competition. *Drugs*, 78(17), 1777-1781. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1009-0>
36. Chen, X., Xue, S., Lv, M. & Wang, R. (2019). Pharmaceutical Industry in China : Policy, Market and IP. *Innovation, Economic Development, and Intellectual Property in India and China*, 215-250. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8102-7_10
37. China policies to promote local production of pharmaceutical products and protect public health. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336684/9789241512176-eng.pdf>
38. Chinese blessing for the chemicals industry. (2019, mai). *Crisil*. Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse <https://www.crisil.com/content/dam/crisil/our-analysis/reports/Research/documents/2019/may/chinese-blessing-for-the-chemicals-industry.pdf>
39. Chu. (2006, 23 mars). *New study reveals pharma market grew 7 pc in 2005*. outsourcing-pharma.com. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2006/03/23/New-study-reveals-pharma-market-grew-7-pc-in-2005>

40. Conway. (1996, octobre). ISO 14000 STANDARDS AND CHINA : A TRADE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT PERSPECTIVE. iisd. Consulté le 14 novembre 2022, à l'adresse <https://www.iisd.org/system/files/publications/isochina.pdf>
41. Current trends and strategic options in the pharma CDMO market. (2019, novembre). PwC. <https://www.pwc.de/de/gesundheitswesen-und-pharma/studie-pharma-cdmo-market.pdf>
42. Dachs, B. et al. (2019) 'Backshoring of production activities in European manufacturing', *Journal of Purchasing and Supply Management*, 25(3), p. 100531. doi: 10.1016/j.pursup.2019.02.003
43. Dachs, B., Kinkel, S. & Jäger, A. (2019). Bringing it all back home ? Backshoring of manufacturing activities and the adoption of Industry 4.0 technologies. *Journal of World Business*, 54(6), 101017. <https://doi.org/10.1016/j.jwb.2019.101017>
44. Daughton, C. G. (2016, août). Pharmaceuticals and the Environment (PiE) : Evolution and impact of the published literature revealed by bibliometric analysis. *Science of The Total Environment*, 562, 391-426. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.109>
45. de Jongh, Becker, Boulestreau, Davé, Dijkstal, King, Petrosova, Varnai, Vis, Spit, Moulac, Pelsy (2021). Future-proofing pharmaceutical legislation : study on medicine shortages : final report (revised), Publications Office of the European Union. <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485>
46. de la Torre, B. G. & Albericio, F. (2022, 5 février). The Pharmaceutical Industry in 2021. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*, 27(3), 1075. <https://doi.org/10.3390/molecules27031075>
47. Deb, P. K., Al-Attaqchi, O. H. A., Stanslas, J., Al-Aboudi, A., Al-Attaqchi, N. & Tekade, R. K. (2019). Biotechnology-Based Pharmaceutical Products. *Biomaterials and Bionanotechnology*, 153-189. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814427-5.00005-6>
48. Dhar, B. & Joseph, R. K. (2019). The Challenges, Opportunities and Performance of the Indian Pharmaceutical Industry Post-TRIPS. *Innovation, Economic Development, and Intellectual Property in India and China*, 299-323. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8102-7_13
49. Dunning, J. H. (1988). *The Eclectic Paradigm of International Production: A Restatement and Some Possible Extensions*. *Journal of International Business Studies*, 19(1), 1-31. <http://www.jstor.org/stable/154984>
50. Dylst, P. & Simoens, S. (2010, 5 mars). Generic Medicine Pricing Policies in Europe : Current Status and Impact. *Pharmaceuticals*, 3(3), 471-481. <https://doi.org/10.3390/ph3030471>
51. Dylst, P. (2012, août 15). Reference pricing systems in Europe : characteristics and consequences. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 1(3-4), 127-131. <https://doi.org/10.5639/gabij.2012.0103-4.028>
52. Eggleston, K., Ling, L., Qingyue, M., Lindelow, M. & Wagstaff, A. (2008). Health service delivery in China : a literature review. *Health Economics*, 17(2), 149-165. <https://doi.org/10.1002/hec.1306>
53. Elia, Fratocchi, Barbieri, Boffellid & Kalchschmidt. (2021). Post-pandemic reconfiguration from global to domestic and regional value chains : the role of industrial policies. *unctad*, 67-89. https://unctad.org/system/files/non-official-document/diaeia2021d2a3_en.pdf

54. Epstein, G. A. (2005). *Financialization and the World Economy*. Edward Elgar Publishing.
https://books.google.be/books?hl=fr&lr=&id=fZnQf2IBO4YC&oi=fnd&pg=PR7&ots=4eBN-HtmPH&sig=uF1GL53PGNQGVcdSrWZr2MNRlGI&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
55. EU Fine Chemical Commercial KPI. (2020, décembre). EFCG. https://efcg.cefic.org/wp-content/uploads/2021/06/20201211_IQVIA-for-EFCG_Executive-summary.pdf
56. FEAM Statement : Shortages of Medicines. (2021, septembre). FEAM.
<https://www.feam.eu/wp-content/uploads/FEAM-SoM-Statement.pdf>
57. Felbab-Brown, V. (2022, 9 mars). Preventing pandemics through biodiversity conservation and smart wildlife trade regulation. Brookings. <https://www.brookings.edu/research/preventing-pandemics-through-biodiversity-conservation-and-smart-wildlife-trade-regulation/>
58. Gautam, A. & Pan, X. (2016, mars). The changing model of big pharma : impact of key trends. *Drug Discovery Today*, 21(3), 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.10.002>
59. Generic drugs holds 70 pc market share in Pharmaceutical sector in India. (2019). United News of India. <http://www.uniindia.net/generic-drugs-holds-70-pc-market-share-in-pharmaceutical-sector-in-india/south/news/1512004.html>
60. Gerecke, G., Clawson, J., Pross, C., Verboven, Y. & Bax, H. (2022, 8 avril). How Procurement Unlocks Value-Based Health Care. BCG Global. <https://www.bcg.com/publications/2020/procurement-unlocks-value-based-health-care>
61. Gereffi, G. (1999, juin). International trade and industrial upgrading in the apparel commodity chain. *Journal of International Economics*, 48(1), 37-70.
[https://doi.org/10.1016/s0022-1996\(98\)00075-0](https://doi.org/10.1016/s0022-1996(98)00075-0)
62. Gherghescu, I. & Delgado-Charro, M. B. (2020, 31 décembre). The Biosimilar Landscape : An Overview of Regulatory Approvals by the EMA and FDA. *Pharmaceutics*, 13(1), 48. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010048>
63. Gielens, Alexandre. How will the backshoring trend evolve after the COVID-19 crisis? Towards a new paradigm of regionalisation ?. Louvain School of Management, Université catholique de Louvain, 2021. Prom. : Kamp, Bartholomeus.
64. Giniat, Fung, Weir & Meyring. (2011). *China's pharmaceutical industry – Poised for the giant leap*. Elsi project. Consulté le 6 octobre 2022, à l'adresse https://www.elsi-project.eu/fileadmin/user_upload/elsi/brosch%C3%BCren/DD/Chinas_Pharma_Industry_-_KPMG_2011_REPORT.pdf
65. *Global pharma looks to India : Prospects for growth*. (2010). PwC.
<https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/global-pharma-looks-to-india-final.pdf>
66. Greene, W. (2007). *The Emergence of India's Pharmaceutical Industry and Implications for the U.S. Generic Drug Market*. <https://www.usitc.gov/publications/332/EC200705A.pdf>
67. Grumiller & Grohs. (2021, mars). Increasing resilience and security of supply production post-COVID-19 : from global to regional value chains ? oefse.
https://www.oefse.at/fileadmin/content/Downloads/Publikationen/Studien/RR12_Increasing_resilience_and_security_of_supply_production.pdf

68. Haakonsson, S. J. (2009, mars). The Changing Governance Structures of the Global Pharmaceutical Value Chain. *Competition & ; Change*, 13(1), 75-95.
<https://doi.org/10.1179/102452909x390574>
69. Haguenoer, J. M. (2010, 28 juillet). Les résidus de médicaments présentent-ils un risque pour la santé publique ? *Santé Publique*, Vol. 22(3), 325-342.
<https://doi.org/10.3917/spub.103.0325>
70. Haley, G. T. & Haley, U. C. (2012). The effects of patent-law changes on innovation : The case of India's pharmaceutical industry. *Technological Forecasting and Social Change*, 79(4), 607-619. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2011.05.012>
71. Hall. (1986, novembre). PHARMACEUTICALS IN THE THIRD WORLD : AN OVERVIEW. *Population, Health and Nutrition Department World Bank*. <https://documents1.worldbank.org/curated/pt/510911468914710867/pdf/Pharmaceuticals-in-the-Third-World-an-overview.pdf>
72. Han, K., Deu, F. L., Zhang, F. & Zhou, J. (2021, 4 novembre). *The dawn of China biopharma innovation*. McKinsey & Company. Consulté le 23 septembre 2022, à l'adresse <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/the-dawn-of-china-biopharma-innovation>
73. Hennart, J. F. (1991). The Transaction Costs Theory of Joint Ventures : An Empirical Study of Japanese Subsidiaries in the United States. *Management Science*, 37(4), 483-497. <https://doi.org/10.1287/mnsc.37.4.483>
74. Hirose. (2021, août). India revises effluent and emission standards for bulk drug and formulation industry | Enviliance ASIA. Enviliance ASIA. https://enviliance.com/regions/south-asia/in/report_3977
75. Hock, S. C., Siang, T. K. & Wah, C. L. (2021). Continuous manufacturing versus batch manufacturing : benefits, opportunities and challenges for manufacturers and regulators. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 10(1), 44-56.
<https://doi.org/10.5639/gabij.2021.1001.004>
76. <https://www.iqvia.com/blogs/2021/12/biosimilars-to-continue-rapid-growth-over-the-next-decade>
77. Hynes, Linkov & Trump. (2020). A Systemic Approach to Dealing with Covid-19 and Future Shocks. OECD. https://www.oecd.org/naec/projects/resilience/NAEC_Resilience_and_Covid19.pdf
78. Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India. (2016, février). Changing Markets and Ecostorm. <http://changingmarkets.org/wp-content/uploads/2016/12/Impacts-of-pharmaceutical-pollution-on-communities-and-environment-in-India-WEB-light.pdf>
79. *India : A global manufacturing hub for chemicals and petrochemicals*. (2021). PwC. <https://www.pwc.in/assets/pdfs/publications/2021/india-a-global-manufacturing-hub-for-chemicals-and-petrochemicals.pdf>
80. International EU27 pharmaceutical production, trade, dependencies and vulnerabilities : a factual analysis. (2021). European Centre for International Political Economy (ECIPE). <https://www.efpia.eu/media/602699/production-import-dependencies-and-export-vulnerabilities-of-pharmaceuticals-for-the-eu27-final.pdf>
81. Jones, K. E., Patel, N. G., Levy, M. A., Storeygard, A., Balk, D., Gittleman, J. L. & Daszak, P. (2008). Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*, 451(7181), 990-993. <https://doi.org/10.1038/nature06536>

82. Kahn. (2022, août 12). Why reshoring drug production means embracing continuous manufacturing. Pharmaphorum. <https://pharmaphorum.com/market-access-2/why-reshoring-drug-production-means-embracing-continuous-manufacturing/>
83. Keenan, L., Monteath, T. & Wójcik, D. (2022, 7 juillet). Patents over patients ? Exploring the variegated financialization of the pharmaceuticals industry through mergers and acquisitions. *Competition & ; Change*, 102452942211078. <https://doi.org/10.1177/10245294221107851>
84. Kingsland, J. (2020, 15 décembre). *How the thalidomide scandal led to safer drugs*. Consulté le 24 septembre 2022, à l'adresse <https://www.medicalnewstoday.com/articles/how-the-thalidomide-scandal-led-to-safer-drugs>
85. Kinkel, S. (2020) 'Industry 4.0 and reshoring', in De Propriis, L. and Bailey, D. (eds) *Industry 4.0 and Regional Transformations*. 1st edn. Routledge, pp. 195–213. doi: 10.4324/9780429057984
86. Kolte, A., Festa, G., Rossi, M., Thrassou, A., Vrontis, D. & Christofi, M. (2022). Ambidexterity's influence on export strategy development—The case of the Indian pharmaceutical industry. *Thunderbird International Business Review*, 64(5), 465-476. <https://doi.org/10.1002/tie.22278>
87. Konstantinov, K. B. & Cooney, C. L. (2015). White Paper on Continuous Bioprocessing May 20–21 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(3), 813-820. <https://doi.org/10.1002/jps.24268>
88. Koyuncu, Ewert (2021, 29 novembre). New German Government plans significant changes with Impact on the Healthcare, Life Sciences and Food Sector. Inside EU Life Sciences. <https://www.insideeulifesciences.com/2021/11/29/new-german-government-plans-significant-changes-with-impact-on-the-healthcare-life-sciences-and-food-sector/>
89. Laermann-Nguyen, U. & Backfisch, M. (2021, 11 novembre). Innovation crisis in the pharmaceutical industry ? A survey. *SN Business & ; Economics*, 1(12). <https://doi.org/10.1007/s43546-021-00163-5>
90. Lajoinie, A., Henin, E., Kassai, B., & Terry, D.. (2014). Solid oral forms availability in children: a cost saving investigation. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(5), 1080–1089. <https://doi.org/10.1111/bcp.12442>
91. Länge, Hutchinson, Croudace, Siegmund, Schweinfurth, Hampe, Panter & Sumpter. (2001). EFFECTS OF THE SYNTHETIC ESTROGEN 17a-ETHINYLESTRADIOL ON THE LIFE-CYCLE OF THE FATHEAD MINNOW (PIMEPHALES PROMELAS). *d-nb.info*. Consulté le 25 septembre 2022, à l'adresse <https://d-nb.info/1106108078/34>
92. Larsson, D. G. J. (2014, 19 novembre). Pollution from drug manufacturing : review and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 369(1656), 20130571. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0571>
93. Laseur. (2019). The Influence of Industry 4.0 on Reshoring The Impact of the Fourth Industrial Revolution on Relocation Decisions - University of Twente Student Theses. University of Twente. <http://essay.utwente.nl/78086/>
94. Lavtepatil, S. & Ghosh, S. (2022). Improving access to medicines by popularising generics : a study of 'India's People's Medicine' scheme in two districts of Maharashtra. *BMC Health Services Research*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08022-1>

95. Le Deu, da Silva, (2021, 15 septembre). *Biotech in Europe : A strong foundation for growth and innovation*. McKinsey & Company. <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/biotech-in-europe-a-strong-foundation-for-growth-and-innovation>
96. Ledley, F. D., McCoy, S. S., Vaughan, G. & Cleary, E. G. (2020). Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies. *JAMA*, 323(9), 834. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0442>
97. Lee, S. L., O'Connor, T. F., Yang, X., Cruz, C. N., Chatterjee, S., Madurawe, R. D., Moore, C. M. V., Yu, L. X. & Woodcock, J. (2015). Modernizing Pharmaceutical Manufacturing : from Batch to Continuous Production. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 10(3), 191-199. <https://doi.org/10.1007/s12247-015-9215-8>
98. Li, S., Angelino, A., Yin, H. & Spigarelli, F. (2017, août 30). Determinants of FDI Localization in China : A County-Level Analysis for the Pharmaceutical Industry. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(9), 985. <https://doi.org/10.3390/ijerph14090985>
99. Liang, H., Ding, J. & Xue, Y. (2011, janvier). China's drug innovation and policy environment. *Drug Discovery Today*, 16(1-2), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.05.004>
100. Livemint. (2022, 27 avril). FDI inflows in India's pharma sector saw 202 % growth : Health Minister | Mint. <https://www.livemint.com/news/india/fdi-inflows-in-india-s-pharma-sector-saw-202-growth-health-minister-11651034333785.html>
101. Löfgren, H. & Williams, O. D. (Éds.). (2013). *The New Political Economy of Pharmaceuticals. International Political Economy Series*. <https://doi.org/10.1057/9781137315854>
102. LONG, G. (2005). *China's Policies on FDI : Review and Evaluation*. <https://www.cgdev.org/sites/default/files/9780881323818-Ch12.pdf>
103. Long, Q., Xu, L., Bekedam, H. & Tang, S. (2013, 13 juin). Changes in health expenditures in China in 2000s : has the health system reform improved affordability. *International Journal for Equity in Health*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1475-9276-12-40>
104. Lorin, V. (2020). *Europe's suicidal reliance on drugs made in China*. VoxEurop. <https://voxeurop.eu/en/europes-suicidal-reliance-on-drugs-made-in-china/>
105. Lund, Manyika, Woetzel, Barriball, Krishnan, Alicke, Birshan, George, Smit, Swan & Hutzler. (2020, août). Risk, resilience, and rebalancing in global value chains. McKinsey Global Institute. <https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Business%20Functions/Operations/Our%20Insights/Risk%20resilience%20and%20rebalancing%20in%20global%20value%20chains/Risk-resilience-and-rebalancing-in-global-value-chains-full-report-vH.pdf>
106. MacCarthy, B. & Atthirawong, W. (2003). Factors affecting location decisions in international operations – a Delphi study. *International Journal of Operations & ; Production Management*, 23(7), 794-818. <https://doi.org/10.1108/01443570310481568>
107. Machado, C. G., Winroth, M. P. & Ribeiro da Silva, E. H. D. (2019). Sustainable manufacturing in Industry 4.0 : an emerging research agenda. *International Journal of Production Research*, 58(5), 1462-1484. <https://doi.org/10.1080/00207543.2019.1652777>
108. Maghear. (2018, décembre). THE ENVIRONMENTAL IMPACT OF PHARMACEUTICAL MANUFACTURING : How does industry address its own waste ?

- Health Care Without Harm (HCWH) Europe*. Consulté le 25 septembre 2022, à l'adresse https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/5731/2018_PharmaceuticalIndustryReport_WEB.pdf
109. Miglierini. (2021, 8 octobre). Consultation open on the ICH Q13 guideline on continuous manufacturing. European Industrial Pharmacists Group (EIPG). <https://eipg.eu/ich-q13-guideline-on-continuous-manufacturing/>
 110. Miller, J. (2020, 15 novembre). *Contract Manufacturing Through the Years*. PharmTech. Consulté le 28 septembre 2022, à l'adresse <https://www.pharmtech.com/view/contract-manufacturing-through-years>
 111. Milmo, S. (2017, 2 novembre). Europe Leads the Way in Continuous Manufacturing. PharmTech. <https://www.pharmtech.com/view/europe-leads-way-continuous-manufacturing>
 112. Miroudot, S. (2020) 'Resilience versus robustness in global value chains: Some policy implications', in Baldwin, R. E. and Evenett, S. J. (eds) COVID-19 and Trade Policy: Why Turning Inward Won't Work. A CEPR Press VoxEU.org eBook. London: CEPR Press, pp. 117–130. https://voxeu.org/system/files/epublication/Covid-19_and_Trade_Policy.pdf
 113. Mishra. (2018). Effect of M&A announcement on acquirer stock prices in the Pharmaceutical sector and the role of bid premium. *Uppsala Universiteit & University of Groningen*, 25. <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1193658/FULL-TEXT01.pdf>
 114. Moorkens, E., Meuwissen, N., Huys, I., Declerck, P., Vulto, A. G. & Simoens, S. (2017, 8 juin). The Market of Biopharmaceutical Medicines : A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. *Frontiers in Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00314>
 115. Moorkens, E., Meuwissen, N., Huys, I., Declerck, P., Vulto, A. G. & Simoens, S. (2017b, juin 8). The Market of Biopharmaceutical Medicines : A Snapshot of a Diverse Industrial Landscape. *Frontiers in Pharmacology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00314>
 116. Mora, C., McKenzie, T., Gaw, I. M., Dean, J. M., von Hammerstein, H., Knudson, T. A., Setter, R. O., Smith, C. Z., Webster, K. M., Patz, J. A. & Franklin, E. C. (2022). Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change. *Nature Climate Change*, 12(9), 869-875. <https://doi.org/10.1038/s41558-022-01426-1>
 117. Mukherjee, R. (2020, 19 juin). *China supplies over 80 % of pharma raw materials*. The Times of India. <https://timesofindia.indiatimes.com/business/india-business/china-supplies-over-80-of-pharma-raw-materials/articleshow/76453541.cms>
 118. Mullin. (2018). *Drug chemical makers brace as China cracks down on pollution*. C&EN. <https://cen.acs.org/articles/96/i7/Drug-chemical-makers-brace-China.html>
 119. Nagur, M., Kumar, P. & Puranikb, S. (2020). Active Pharmaceutical Ingredients (API) Supply chain in Europe, United States, India, China and Canada. *International Journal of Drug Regulatory Affairs*. <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1093120.pdf>

120. Nicolaou, K. C.. (2014). Organic synthesis: the art and science of replicating the molecules of living nature and creating others like them in the laboratory. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 470(2163), 20130690. <https://doi.org/10.1098/rspa.2013.0690>
121. Novartis starts new manufacturing plant in Mumbai. (2022, juillet). PharmaTutor. <https://www.pharmatutor.org/pharma-news/2022/novartis-starts-new-manufacturing-plant-in-mumbai>
122. Options for improving access to medicines. (2017, mars). European Parliament. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2017-0061_EN.html
123. *Out-of-pocket expenditure (% of current health expenditure) - China, India.* (s. d.). World Bank. Consulté le 3 novembre 2022, à l'adresse <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.OOPC.CH.ZS?locations=CN-IN>
124. Outsourced Pharmaceutical manufacturing 2020. (2019, novembre). Results. <https://resultsig.com/wp-content/uploads/2021/09/Outsourced-pharmaceutical-manufacturing- Results-Healthcare.pdf>
125. Overview of the Biologics market. (2017). *Frost & Sullivan*. Consulté le 7 octobre 2022, à l'adresse https://www1.hkex-news.hk/listedco/listconews/sehk/2018/1018/01801_3510258/e115.pdf
126. Pategou. (2019). *The China Biosimilars Market : Rise Of A Potential Powerhouse*. Consulté le 7 octobre 2022, à l'adresse <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-china-biosimilars-market-rise-of-a-potential-powerhouse-0001>
127. Pategou. (2021). *The Opportunities & Challenges Of India's Biologics Market*. <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/the-opportunities-challenges-of-india-s-biologics-market-0001>
128. *Pharma Sourcing from India and China | CHEManager*. (s. d.). Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse <https://www.chemanager-online.com/en/news/pharma-sourcing-india-and-china>
129. Pharmaceutical Strategy for Europe. (2020). European Commission. https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-02/pharma-strategy_report_en_0.pdf
130. Pike, J., Bogich, T., Elwood, S., Finnoff, D. C. & Daszak, P. (2014). Economic optimization of a global strategy to address the pandemic threat. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(52), 18519-18523. <https://doi.org/10.1073/pnas.1412661112>
131. Poechlauer, P., Manley, J., Broxterman, R., Gregertsen, B. & Ridemark, M. (2012). Continuous Processing in the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients and Finished Dosage Forms : An Industry Perspective. *Organic Process Research & Development*, 16(10), 1586-1590. <https://doi.org/10.1021/op300159y>
132. Ponte, S. & Gibbon, P. (2005, février). Quality standards, conventions and the governance of global value chains. *Economy and Society*, 34(1), 1-31. <https://doi.org/10.1080/0308514042000329315>
133. Porter, M. E. (1998). *Competitive Advantage : Creating and Sustaining Superior Performance* (Illustrated). Free Press.
134. Pugatch. (2004, octobre). *Intellectual property and pharmaceutical data exclusivity in the context of innovation and market access*. iprsonline. Consulté le 26 septembre 2022, à l'adresse https://www.iprsonline.org/unctadictsd/bellagio/docs/Pugatch_Bellagio3.pdf

135. Qiu, L., Chen, Z. Y., Lu, D. Y., Hu, H. & Wang, Y. T. (2014, 13 juin). Public funding and private investment for R&D : a survey in China's pharmaceutical industry. *Health Research Policy and Systems*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1478-4505-12-27>
136. Ramakrishnan, S. (2015). From 'Make in India' to 'Made in India' : The saroglitazar story. *Indian Heart Journal*, 67(1), 8-10. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.02.014>
137. Ratih, R., Asmari, M., Abdel-Megied, A. M., Elbarbry, F. & El Deeb, S. (2021, juin). Biosimilars : Review of regulatory, manufacturing, analytical aspects and beyond. *Microchemical Journal*, 165, 106143. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106143>
138. Reddy. (2008, mars). *Growing stimulus Collaborative research*. Pharmabiz. <http://www.pharmabiz.com/PrintArticle.aspx?aid=45908>
139. Rockoff, J. D. (2015, 9 février). Drug Making Breaks Away From Its Old Ways. WSJ. <https://www.wsj.com/articles/drug-making-breaks-away-from-its-old-ways-1423444049>
140. Romano, S., Galante, H., Figueira, D., Mendes, Z. & Rodrigues, A. T. (2021). Time-trend analysis of medicine sales and shortages during COVID-19 outbreak : Data from community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 17(1), 1876-1881. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.05.024>
141. Rossi, C. V. (2022). A Comparative Investment Analysis of Batch Versus Continuous Pharmaceutical Manufacturing Technologies. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. <https://doi.org/10.1007/s12247-021-09612-y>
142. S. Mehta, P. (1998). Trips and pharmaceuticals : implications for India. *Annuaire suisse de politique de développement*, 17, 95-104. <https://doi.org/10.4000/aspd.967>
143. Sandra Rigot, Thomas Dallery, Tristan Auvray. *L'entreprise liquidée: la finance contre l'investissement*. 2016. {hal-01380394}
144. Schaber, S. D., Gerogiorgis, D. I., Ramachandran, R., Evans, J. M. B., Barton, P. I. & Trout, B. L. (2011). Economic Analysis of Integrated Continuous and Batch Pharmaceutical Manufacturing : A Case Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(17), 10083-10092. <https://doi.org/10.1021/ie2006752>
145. Schwartz, L. M. & Woloshin, S. (2019, 1 janvier). Medical Marketing in the United States, 1997-2016. *JAMA*, 321(1), 80. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19320>
146. Selvaraj, S., Farooqui, H. H. & Karan, A. (2018). Quantifying the financial burden of households' out-of-pocket payments on medicines in India : a repeated cross-sectional analysis of National Sample Survey data, 1994–2014. *BMJ Open*, 8(5), e018020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018020>
147. Sertkaya, Birkenbach, Berlind & Eyraud. (2014, juillet). *Examination of Clinical Trial Costs and Barriers for Drug Development*. ASPE. Consulté le 28 septembre 2022, à l'adresse <https://aspe.hhs.gov/reports/examination-clinical-trial-costs-barriers-drug-development-0>
148. Sharma, A. (2014, 26 février). *Section 3(D) Of Indian Patents Act 1970 : Significance And Interpretation*. Patent - India. <https://www.mondaq.com/india/patent/295378/section-3d-of-indian-patents-act-1970-significance-and-interpretation>

149. Spigarelli & Wei. (2014). The Chinese Pharmaceutical Market : Driving Forces and Emerging Trends. *Core.ac.uk*. Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse <https://core.ac.uk/download/pdf/55281412.pdf>
150. Statista. (2022, 28 mars). *Largest M&A pharmaceutical deals ever as of 2022*. <https://www.statista.com/statistics/518674/largest-mergers-acquisitions-pharmaceutical>
151. *Strategy for Increasing Exports of Pharmaceutical Products*. (2008). Ministry of Commerce and Industry Department of Commerce Government of India. https://commerce.gov.in/wp-content/uploads/2020/02/MOC_635567633057176521_Report-Tas-Force-Pharma-12th-Dec-08.pdf
152. Sumpter, J. P. (2007, mars). Environmental Effects of Human Pharmaceuticals. *Drug Information Journal*, 41(2), 143-147. <https://doi.org/10.1177/009286150704100203>
153. Sumpter. (2010). *Pharmaceuticals in the environment Results of an EEA workshop*. European Environment Agency. Consulté le 25 septembre 2022, à l'adresse <https://www.eea.europa.eu/publications/pharmaceuticals-in-the-environment-result-of-an-eea-workshop/file>
154. Sykes C. (2018). Time- and Temperature-Controlled Transport: Supply Chain Challenges and Solutions. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 43(3), 154–170
155. Tammler, U. (2008). REACh – How does it affect the pharmaceutical industry? Consideration of the issue for a medium-sized enterprise. *dgra*. Consulté le 22 décembre 2022, à l'adresse https://www.dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_tammler_beikert_u.pdf
156. Taylor, D. (2015). The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development. *Issues in Environmental Science and Technology*, 1-33. <https://doi.org/10.1039/9781782622345-00001>
157. Teff, H. (1984, mai). Regulation Under the Medicines Act 1968 : A Continuing Prescription for Health. *The Modern Law Review*, 47(3), 303-323. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2230.1984.tb01654.x>
158. *The changing dynamics of pharma outsourcing in Asia*. (2008). PwC. Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/change_asia_10_08_08.pdf
159. *The Global Use of Medicines 2022*. (2021, 21 décembre). IQVIA. Consulté le 21 septembre 2022, à l'adresse <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>
160. *The Indian Pharmaceutical Industry : Collaboration for Growth*. (2005). KPMG. <https://www.in.kpmg.com/pdf/Indian%20Pharma%20Outlook.pdf>
161. *The Pattern Changes of the Global API Industry and the Analysis of Future Development Trends, What are the Suggestions for the Development of China's APIs?* (2022, août 30). ECHEMI. Consulté le 7 octobre 2022, à l'adresse <https://www.echemi.com/cms/888357.html>
162. The Pharmaceutical CDMO industry is consolidating. (2017, septembre). EY.

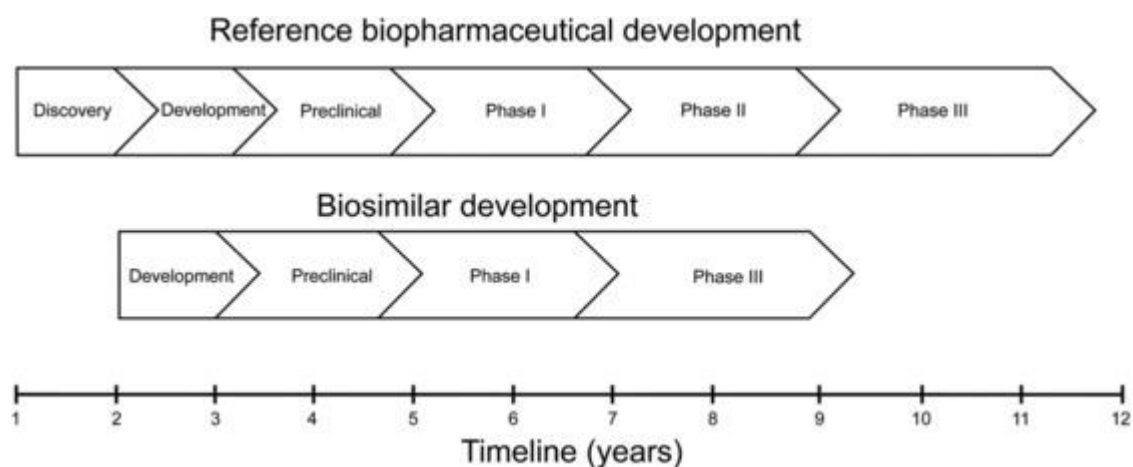
163. *The Pharmaceutical Industry in Figures*. (2021). EFPIA. Consulté le 26 septembre 2022, à l'adresse <https://www.efpia.eu/media/602709/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2021.pdf>
164. The Role of Critical Minerals in Clean Energy Transitions. (2021, mai). International Energy Agency. Consulté le 22 décembre 2022, à l'adresse <https://iea.blob.core.windows.net/assets/ffd2a83b-8c30-4e9d-980a-52b6d9a86fdc/TheRoleofCriticalMineralsinCleanEnergyTransitions.pdf>
165. Thomas, F. (2020, 15 novembre). *The CDMO Evolution*. PharmTech. <https://www.pharmtech.com/view/cdmo-evolution>
166. Tripathi, N., Kerketta, F., Chatterjee, P., Raman, V., John, D. & Jain, K. (2018). Access and availability of essential medicines in Chhattisgarh : Situation in public health facilities. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 7(1), 152. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_78_17
167. Troein, Newton, Wasik & Scott. (2020). Reporting of Medicine Shortages in Europe. IQVIA. <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/emea/reporting-of-medicine-shortages-in-europe.pdf>
168. Umbach, F. (2021, 1 juin). Geopolitical dimensions of the EU's future supply of critical raw materials. [www.euractiv.com](https://www.euractiv.com/section/china/opinion/geopolitical-dimensions-of-the-eus-future-supply-of-critical-raw-materials/). <https://www.euractiv.com/section/china/opinion/geopolitical-dimensions-of-the-eus-future-supply-of-critical-raw-materials/>
169. Updating the 2020 New Industrial Strategy : Building a stronger Single Market for Europe's recovery. (2021, mai). Europa. https://ec.europa.eu/info/sites/default/files/swd-strategic-dependencies-capacities_en.pdf
170. Van Der Schans, S., Vondeling, G. T., Cao, Q., Van Der Pol, S., Visser, S., Postma, M. J., & Rozenbaum, M. H.. (2021). The impact of patent expiry on drug prices: insights from the Dutch market. *Journal of Market Access & Health Policy*, 9(1), 1849984. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1849984>
171. Vanamali. (2022, octobre). Who is responsible for the quality of Indian pharma exports ? Business Standard. https://www.business-standard.com/podcast/current-affairs/who-is-responsible-for-the-quality-of-indian-pharma-exports-122100700067_1.html
172. Vanhoorne, V. & Vervae, C. (2020). Recent progress in continuous manufacturing of oral solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119194. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119194>
173. Von Der Schulenburg, F., Vondoros, S., & Kanavos, P.. (2011). The effects of drug market regulation on pharmaceutical prices in Europe: overview and evidence from the market of ACE inhibitors. *Health Economics Review*, 1(1), 18. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-1-18>
174. Wang, R. Y. (2006) 'Price Competition in the Chinese Pharmaceutical Market', *International Journal of Health Care Finance and Economics*, 6, 119–29
175. Wang, W. (2021, août 28). Medical education in china : progress in the past 70 years and a vision for the future. *BMC Medical Education*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12909-021-02875-6>
176. Wang, Y. R. (2006, juin). Price competition in the chinese pharmaceutical market. *International Journal of Health Care Finance and Economics*, 6(2), 119-129. <https://doi.org/10.1007/s10754-006-5558-5>

177. Wang. (2020, juillet). *The API industry in China : Producing and exporting to the global market*. Daxue Consulting - Market Research China. Consulté le 7 octobre 2022, à l'adresse <https://daxueconsulting.com/api-industry-in-china/>
178. Weather-related disasters increase over past 50 years, causing more damage but fewer deaths. (2021, août). WMO. <https://public.wmo.int/en/media/press-release/weather-related-disasters-increase-over-past-50-years-causing-more-damage-fewer>
179. Wess, R. A. (2020, 29 septembre). Update of EMA's Guideline on the Environmental Risk Assessment (ERA) of Medicinal Products for Human Use. *Therapeutic Innovation & ; Regulatory Science*, 55(2), 309-323. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00216-1>
180. Where Do Our Active Pharmaceutical Ingredients come From? – A World Map of API Production. (2020, septembre). Progenerika. https://progenerika.de/app/uploads/2020/11/API-Study_long-version_EN.pdf
181. Williams, O. D. (Éd.). (2013). *The New Political Economy of Pharmaceuticals. International Political Economy Series (IPES)*. <https://doi.org/10.1057/9781137315854>
182. Wouters, O. J., Kanavos, P. G. & McKee, M. (2017). Comparing Generic Drug Markets in Europe and the United States : Prices, Volumes, and Spending. *The Milbank Quarterly*, 95(3), 554-601. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.12279>
183. Wouters, O. J., McKee, M. & Luyten, J. (2020, 3 mars). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), 844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>
184. Wroblewski, M. S. & Jex, E. A. (2009, 22 septembre). Follow-on biologic drug competition – No need for new marketing exclusivities. *Journal of Commercial Biotechnology*, 16(1), 5-7. <https://doi.org/10.1057/jcb.2009.27>
185. Wu. (2005). *China APIs Import & Export trend*. Pharmexcil. Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse https://pharmexcil.com/data/country_files/ImportTrends.pdf
186. Yin (2022). *New trend of China's pharmaceutical industry as indicated in the 14th Five-Year Plan of Pharmaceutical Industry Development Plan*. Consulté le 23 septembre 2022, à l'adresse <https://www.dentons.com/en/insights/articles/2022/may/9/look-at-the-new-development-trend-of-pharmaceutical-industry>

9. Annexes

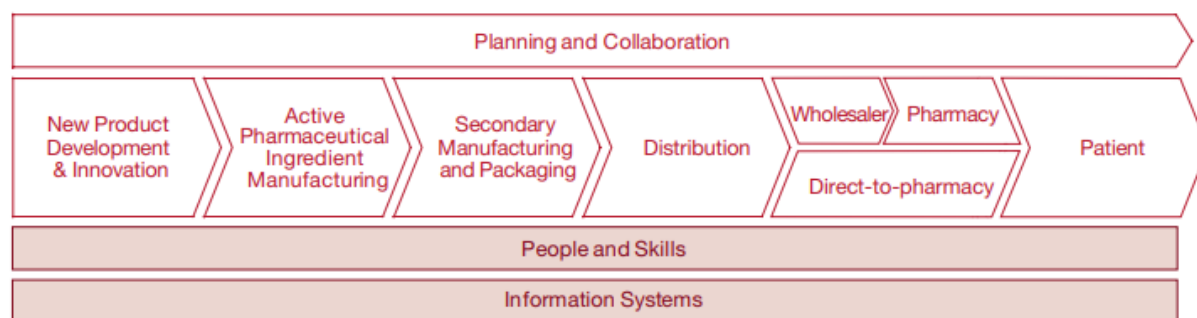
Annexe 1 : Référence des illustrations incluses dans le mémoire

Schéma 1. Biosimilars and reference biopharmaceuticals development timeline



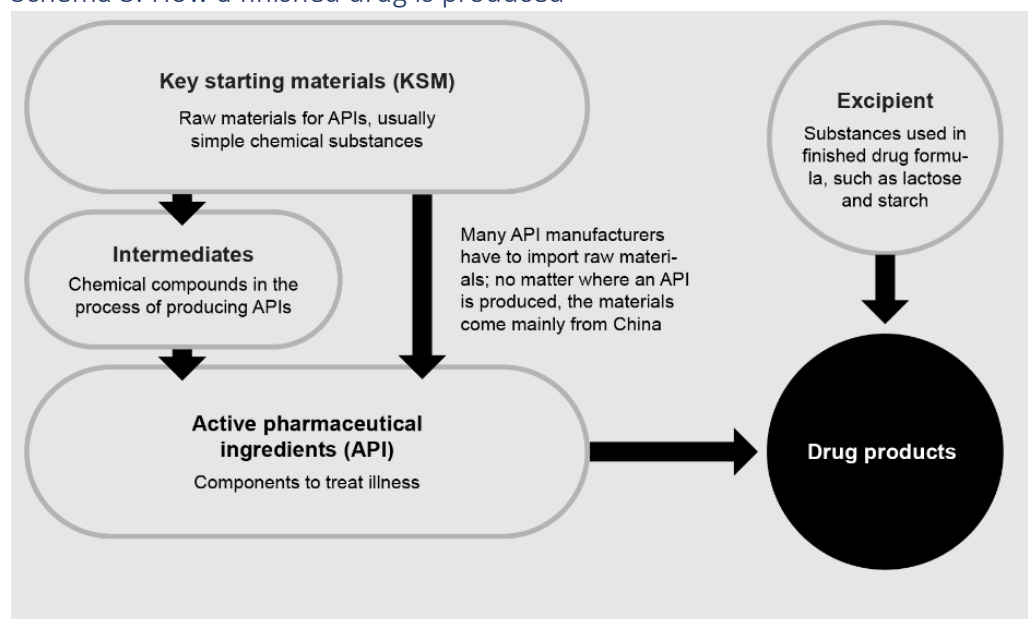
Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749944/>

Schéma 2. The supply chain is the backbone of a pharma company



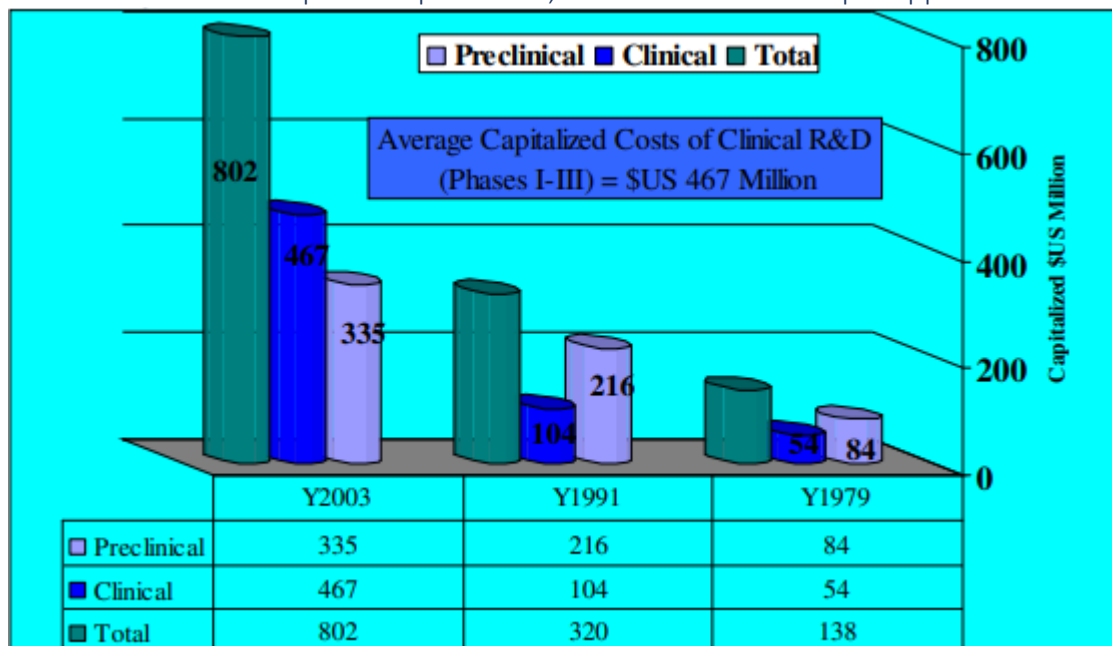
Source : <https://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/pharma-2020-supplying-the-future.pdf>

Schéma 3. How a finished drug is produced



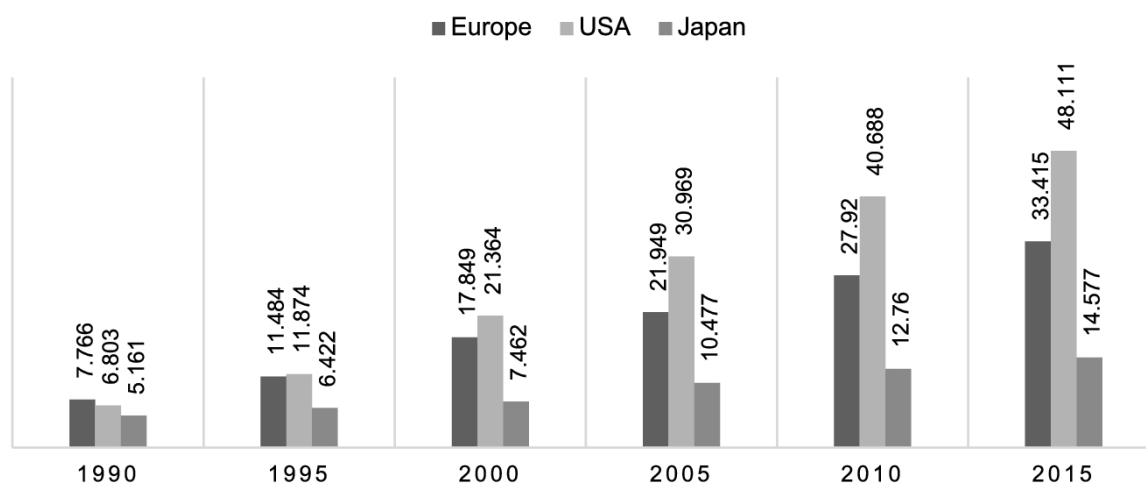
Source : <https://asia.nikkei.com/static/vdata/infographics/chinavaccine-3/>

Schéma 4. Trends in capitalized preclinical, clinical and total cost per approved new drug



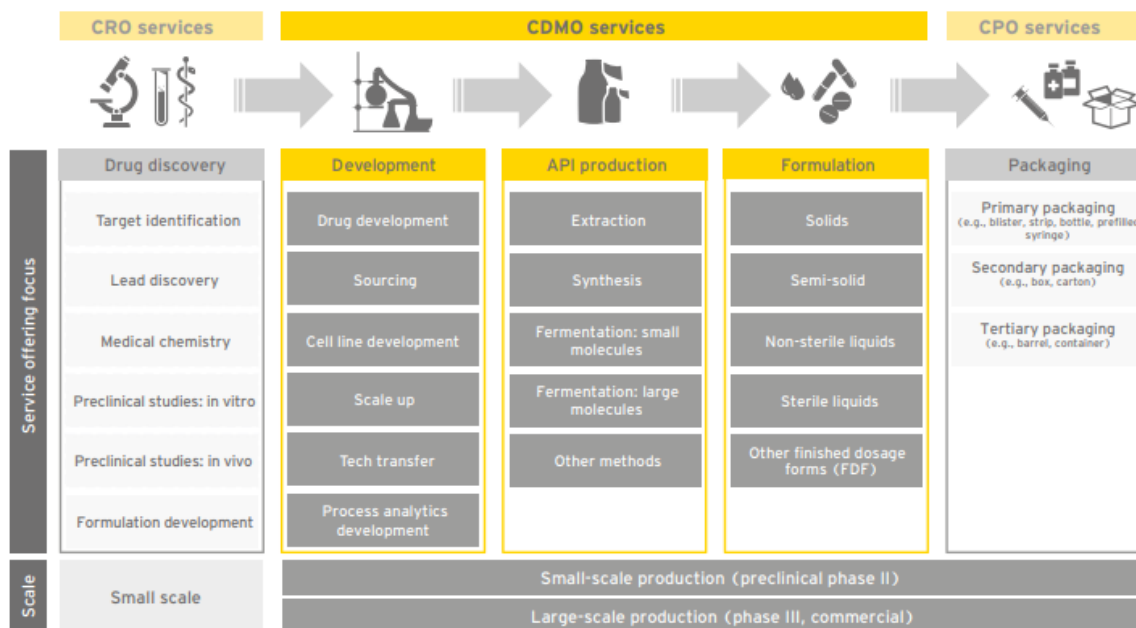
Source: https://www.iprsonline.org/unctadictsd/bellagio/docs/Pugatch_Bellagio3.pdf

Schéma 5. Pharmaceutical R&D expenditures in Europe, USA, and Japan between 1990 and 2015 (million of national currency units; for Europe million €, USA million \$, and Japan million ¥×100).



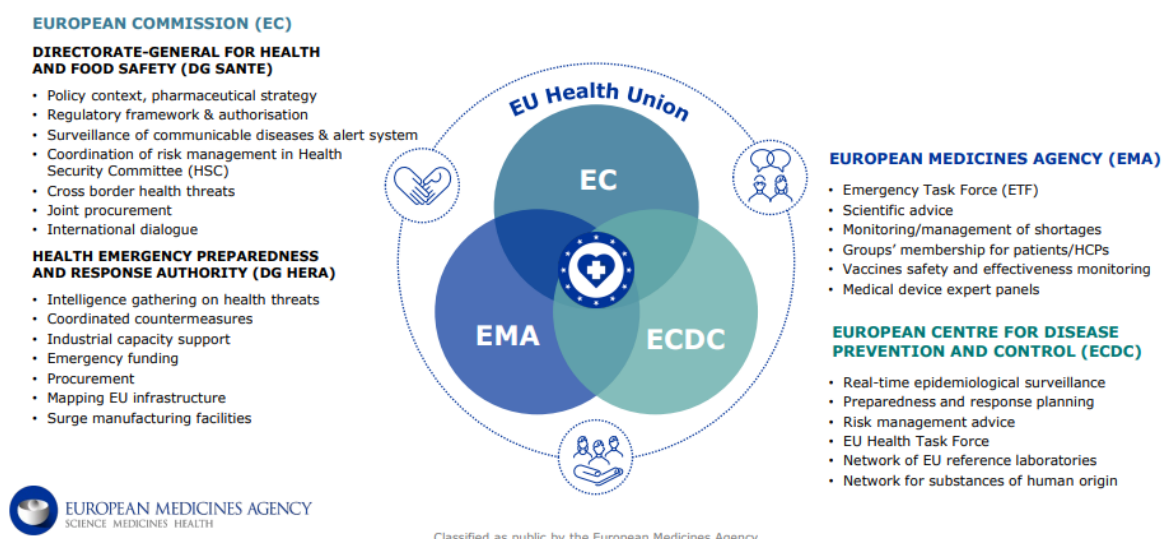
Source : <https://link.springer.com/article/10.1007/s43546-021-00163-5#citeas>

Schéma 6. Overview of the CDMO value chain



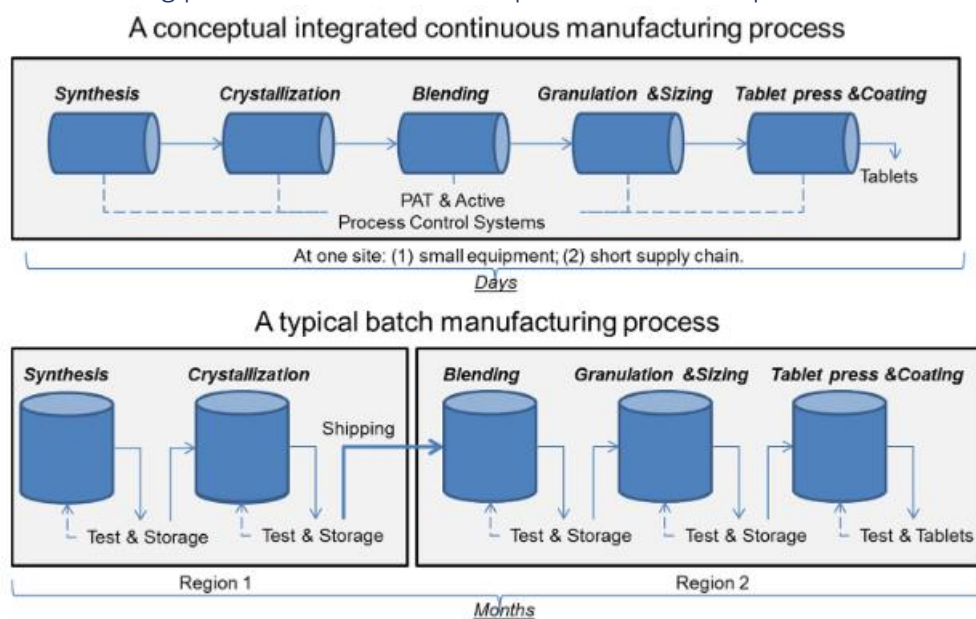
Source: *The Pharmaceutical CDMO industry is consolidating, EY 2017*

Schéma 7. The European Health Union: Collaboration to improve EU crisis management and preparedness



Source: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-european-health-union_en.pdf

Schéma 8. A conceptual fully integrated continuous manufacturing process. A typical batch manufacturing process for tablets is also presented for comparison



Source: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12247-015-9215-8>

Annexe 2 : Retranscription de l'interview de Maggie Saykali, Directeur Biocides, chimie fine et résines au EFCG (groupe au sein du CEFIC), 15 décembre 2022

NDS:

Est-ce que vous pourriez brièvement vous présenter et présenter le travail que vous faites au CEFIC et pour l'EFCG ?

MS

Le CEFIC, Conseil Européen de l'Industrie Chimique, est la voix de l'industrie chimique en Europe. Le CEFIC est organisé en départements horizontaux qui traitent de sujets communs à tous les secteurs de notre industrie, tels l'énergie, le commerce extérieur, le *product stewardship*, ou encore la politique industrielle et l'innovation, etc. ; et des départements qui couvrent les problématiques relatives aux trois principaux secteurs de l'industrie : la pétrochimie, les halogénés et les spécialités chimiques. Au sein de ce dernier département, les Specialty Chemicals, je dirige les clusters biocides et chimie fine, duquel font partie les deux groupes de secteurs traitant des actifs pharmaceutiques, leurs précurseurs, intermédiaires et excipients. En substance, nous couvrons la partie amont de la chaîne de valeur pharmaceutique, des matières premières jusqu'à l'ingrédient actif pharmaceutique lui-même (API).

NDS

OK, je vois donc c'est vraiment la partie au tout début de la chaîne de valeur.

MS

La partie chimique, on appelle ça la partie chimique de la chaîne pharmaceutique. Je peux vous partager les infographies. On les a renouvelés entièrement, donc elles sont même un peu plus claires. Donc attendez, je vais aller chercher l'infographie en question et, tout en expliquant ce que nous faisons, je vous expliquerai aussi ce qui s'est passé et pourquoi le offshoring.

Voilà, vous voyez ?

NDS

Oui, tout à fait.

MS

La chaîne de valeur pharmaceutique est comme suit : on part de ce qu'on appelle les *regulated starting materials*, ce sont les matériaux de départ qui permettent de produire les intermédiaires et de synthétiser l'ingrédient actif pharmaceutique. Une fois, l'API synthétisé, il pourra selon le cas être mélangé à un/plusieurs autre(s) API, auxquels on ajoutera les excipients pharmaceutiques pour arriver au médicament final, encore appelé le *Finished Dosage Form*. Les excipients pharmaceutiques ont pour rôle d'agir comme charge inerte pour les médicaments, d'augmenter leur solubilité ou encore d'améliorer leur libération dans l'organisme, entre autres fonctions.

Les médicaments finis (FDF) sont soit des génériques soit des médicaments sous brevets.

NDS

Je vois.

MS

Un médicament fini, comme précisé ci-dessus, peut être composé d'un ou de plusieurs APIs. Un exemple est le Paxlovid, l'antiviral commercialisé par Pfizer pour combattre le COVID, qui est composé de deux APIs, le Nirmatrelvir et le Ritonavir et a une chaîne de valeur plus complexe qu'une molécule plus simple tel le paracétamol qui a une chaîne de valeur

relativement courte. Et pour certains autres, comme certains anticancéreux ou antiviraux, vous avez plusieurs étapes de synthèse et jusqu'à une trentaine de matières premières et d'intermédiaires avant d'arriver à l'actif pharmaceutique final.

NDS

OK.

MS

Alors au plus on est en amont dans la chaîne, plus ce sont des matériaux qui sont régis par REACH puisque ce sont des produits chimiques.

NDS

Voilà, OK, tout à fait.

MS

Il y a une vingtaine d'années, les normes environnementales se sont resserrées en Europe, et à raison, certains producteurs aux processus plus polluants, ont délocalisé leur production, pour des raisons de compression de coût, principalement vers la Chine et l'Inde, surtout du côté des génériques. Il faut savoir que le prix des médicaments est régi par les agences du médicament de chaque Etat-membre européen et qu'ils sont fixés par contrat, donc leur prix ne peut pas fluctuer avec le coût de production. L'Inde se spécialisant dans les actifs pharmaceutiques génériques, dans certaines vitamines, le paracétamol, etc. Toutes ces molécules relativement simples et dont le prix est relativement bas ont été délocalisées parce qu'en Asie à l'époque, les normes environnementales étaient beaucoup moins contraignantes et le coût de la main d'œuvre et de la production extrêmement bas. Non seulement l'impact environnemental mais également la protection des opérateurs en production était beaucoup moins strictement réglementée qu'en Europe à cette époque. Toutes ces raisons ont mené vers une délocalisation massive de la production de certains intermédiaires et d'actifs pharmaceutique génériques à plus faible valeur ajoutée, de l'Europe et des Etats-Unis vers l'Asie.

NDS

Oui, tout à fait.

MS

Ce qui fait qu'on est arrivé à une situation où nous avons encore en Europe une industrie très dynamique de l'actif pharmaceutique, mais plutôt pour des molécules qui ont une plus grande valeur ajoutée. Par exemple, on est arrivé il y a quelques années à une situation où plus un seul antibiotique n'était fabriqué en Europe. À la suite du COVID et suite aux discussions sur le *reshoring* et l'autonomie stratégique, plusieurs chaînes ont été rapatriées. La France par exemple a pris l'initiative de rapatrier la production de paracétamol. Ça a été mis en évidence lors de la première phase du COVID, lorsque l'Inde a fait un blocus sur l'export du paracétamol et que les autorités sanitaires des Etats-Membres se sont rendu compte que le paracétamol est très tendu, surtout à cause du rush dans les pharmacies dû à une désinformation sur l'utilisation du paracétamol par rapport à l'ibuprofène pour soigner certains symptômes de la Covid. Il y a eu pratiquement une rupture de paracétamol en Europe et cela a poussé la France par exemple à réinstaurer une production locale de paracétamol. De même, l'Autriche et l'Italie ont remis en route la production de certains antibiotiques.

NDS

Ah oui, d'accord.

MS

Donc ça si vous voulez ça vous plante un petit peu le décor. Et nous, en tant que EFCG et notre association sœur qui travaille avec nous, qui est APIC et qui fait la partie réglementaire, nous nous occupons de toute la partie qui va de RSM, donc *regulated starting materials* jusqu'à l'actif et excipients pharmaceutiques.

NDS

Toute la partie que vous venez d'expliquer durant la présentation, c'est le constat que j'avais eu à la suite de mes recherches. C'est le contexte que je pose avec ce que vous disiez, les éléments qui ont motivé la délocalisation et aussi le fait que certains produits subissent une plus grosse pression que d'autres, comme vous disiez les produits à faible valeur ajoutée. Tandis que l'industrie pharmaceutique européenne s'est spécialisée dans d'autres productions comme j'imagine les API à haut potentiel ou peut-être les produits plus innovants.

MS

Comme je vous le disais, on a vraiment une industrie extrêmement dynamique. On a quand même encore une augmentation, une croissance de la demande pour les API et l'industrie. Ah oui, vous connaissez le concept d'un CDMO et d'un CMO ?

NDS

Oui, tout à fait, oui.

MS

Voilà donc en fait l'industrie du CDMO, qui est l'industrie de recherche, développement et production des API est vraiment bien portante en Europe. Seulement, la pression est de plus en plus grande sur ses marges. Sur l'infographie EFCG (APIs facts and figures) on constate que 24% des API (en chiffre d'affaires) sont encore produits en Europe pour 56% en Chine et seulement 12% en Amérique du Nord.

NDS

OK.

MS

Nous avons commencé à alerter les autorités européennes des risques potentiels causés par cette délocalisation dès le début de 2019. Nous avons constaté qu'en Chine, le resserrement de leurs normes environnementales, entre autres à la suite de l'implémentation de leur plan « Blue Sky » a conduit à la fermeture brutale de plusieurs unités de production. Cela a été exacerbé par la structure particulière des parcs industriels en Chine, où la fermeture d'une usine pour cause de pollution et d'enfreinte aux normes environnementales peut entraîner la fermeture brutale de tout un parc industriel. Cet état de fait a entraîné certains arrêts brutaux de fournitures de matières premières, d'intermédiaires ou d'API. Donc ça c'est une première chose.

En Inde, plusieurs incidents à la suite de la présence d'impuretés dans des API livrés en Europe ou aux USA ont également été rapportés et nous en avons alerté les autorités européennes et de certains états-membres. Néanmoins, à ce moment-là, début 2019, le problème n'était pas encore à l'ordre du jour parce qu'il n'était pas encore aigu. Les médicaments arrivaient et les incidents étaient peu nombreux. Toutefois, surtout en Allemagne, en Hollande et en

France, où la dépendance sur les génériques est beaucoup plus élevée que dans des pays comme la Belgique, les pharmaciens ont commencé à enregistrer d'énormes tensions sur certains produits, par exemple des antiépileptiques, des médicaments oncologiques, des anti-hypertenseurs etc., qui tout d'un coup n'était plus ou alors très peu disponibles. Vous aviez également, pendant cette époque pré-COVID, des tensions entre différents pays parce que quand la quantité de médicaments génériques disponibles sur l'Europe est relativement faible, les importateurs préfèrent vendre leur stock dans les pays d'Europe où les prix sont les plus élevés. Donc ça crée également des inégalités entre États membres européens.

NDS

Du *parallel trading*, c'est ça ?

MS

Voilà *parallel trading*. Donc tous les éléments d'une tempête parfaite étaient en train de se mettre en place. Nous en avons fait part et tiré la sonnette d'alarme au niveau de la Commission Européenne qui a décidé qu'il y avait là sujet à inquiétude. Et puis le COVID arrivé et les problèmes dont nous parlions ont été mis en évidence de façon flagrante. Suite à cela, la Commission Européenne a décidé de travailler sur une stratégie pour une autonomie de la chaîne pharmaceutique européenne.

Deux directions générales de la Commission étaient conjointement en charge de ce programme : la DG GROW – responsable du Marché intérieur, l'industrie, l'entrepreneuriat et les PME- et la DG SANTE, responsable de la politique de l'UE en matière de sécurité alimentaire et de santé et du contrôle de l'application de la législation en la matière.

Avant que la Commission puisse mettre une proposition sur la table, elle a besoin de données. Donc ils nous ont demandé de fournir des données et des chiffres sur la situation actuelle, des pénuries actuelles et potentielles, des chaînes les plus tendues, du pourcentage produit en Europe, en Inde, en Chine, etc. Nous avons donc fourni pas mal de nouveaux rapports là-dessus directement à la Commission. En parallèle, la Commission a mis sur pied le *structured dialogue*, un dialogue entre toutes les parties prenantes de la chaîne pharmaceutique pour apporter des éléments de réponse sur quatre pistes de réflexion :

- Robustesse de la chaîne de valeur pharmaceutique européenne
- Points de vulnérabilité/facteurs de risque de cette même chaîne

- Définition d'une liste de médicaments critiques
- Besoins en innovation

La discussion entre parties prenantes a duré près de six mois, un rapport a été remis par les participants à la Commission en juillet 2021. En novembre 2022, la Commission a publié son rapport « *working document* » mais aucune mesure concrète n'a encore été prise au niveau européen en vue du renforcement ou du rapatriement de certaines chaînes pharmaceutique en Europe. Certains Etats-Membres dont la France ont par contre pris des mesures pratiques à l'échelle nationale.

NDS

D'accord, parce que normalement la législation de la stratégie pharmaceutique était pour fin 2022, c'est ça ?

MS

Elle est maintenant postposée. En fait, la feuille de route (*roadmap*) portant sur la stratégie pharmaceutique a été publiée en juin 2020 et la feuille de route sur la stratégie industrielle de l'Europe (qui définissait les API comme étant un des six secteurs clés de l'industrie européenne) en mai 2021.

Nous savons maintenant que plusieurs éléments différents seront intégrés au sein de la révision de la législation pharmaceutique, qui sera, aux dernières nouvelles, publiée en mars 2023, si tout va bien.

NDS

OK.

MS

Voilà bon, mais pour le moment il y a des États qui avancent à pas de géant, la France par exemple.(...) Des producteurs tels EuroAPI, Seqens, Novasep, pour n'en nommer que les plus gros, ont renforcé leur production en France, soutenus en cela par le gouvernement français.

Malheureusement en Allemagne, bien que la situation soit très critique avec des pénuries sur plusieurs médicaments dont des antibiotiques, la priorité du gouvernement Scholz lors des derniers mois était plutôt sur l'énergie mais fort heureusement cette semaine ci encore, des

mesures de soutien à l'industrie (y compris une augmentation du prix de certains médicaments génériques qui ne pouvaient plus être produits à cause de leur très bas prix) ont été décidées par le gouvernement allemand. En Italie, nos collègues et membres italiens sont très actifs dans leurs discussions avec leur gouvernement mais pour le moment, la conjoncture politique italienne n'est pas très propice à une action coordonnée. Et donc c'est vraiment la France qui est tête de file et il faut savoir qu'en Europe, en France, on fabrique tant du médicament générique que des originaux/de marque, de même qu'en Allemagne. En Irlande, les producteurs sont plutôt spécialisés dans le médicament innovateur, en Italie et en Espagne le générique domine traditionnellement bien qu'il y ait ces dernières années une belle remontée des API innovateurs. Donc le problème de la pénurie n'est pas identique dans tous les pays, selon que la proportion dominante soit générique ou de marque, donc médicament à faible valeur ajoutée ou médicament à plus haute valeur ajoutée.

NDS

OK, c'est vraiment très intéressant parce que ça confirme beaucoup de points auxquels j'étais arrivé, mais sans être sûr parce que j'avais une vision externe de la situation. Mais je ne savais pas trop ce que prévoyaient l'Espagne et l'Italie; je sais qu'ils sont très impliqués dans la production de génériques, mais je n'avais pas vu de stratégie particulière pour la résilience pharmaceutique de leur part.

MS

L'Italie en 2020 et 2021 a mis beaucoup d'efforts dans la détermination des médicaments critiques et le mapping de leur capacité de production. L'Espagne a quelques acteurs génériques, mais suit plutôt ce qu'il se passe ailleurs. C'est vraiment la France qui a donné le ton. L'Allemagne, si je peux me permettre une opinion personnelle qui n'engage que moi, a raté une occasion de prendre le lead et a laissé la place à la France. (...)

Nous n'avons pas encore vu au plan européen ce que la stratégie apportera en termes de mesures concrètes pour le renforcement et le développement de son autonomie stratégique en matière de médicaments. Il y a eu beaucoup de promesses, un projet IPCEI (projet important d'intérêt commun européen) sur la santé. Mais pour le moment ça reste un énorme paquebot dont on ne voit pas vraiment la destination finale. Beaucoup de nos membres sont engagés dans ces projets mais l'Europe aurait pu aller beaucoup plus loin alors qu'elle est encore en train de se poser des questions.

La DG HERA qui a été créée il y a un pour pallier les urgences médicales et elle a un objectif très spécifique. Cette direction générale et très dynamique et fonctionne bien quoique certains de ses domaines d'action empiètent sur ceux de la DG Sante. La mission de HERA est beaucoup plus précise et beaucoup plus fine : anticiper et trouver des plans de contingence pour les urgences sanitaires (guerres, épidémies et autres).

NDS

C'est la planification de contre-mesures médicales. C'est ça ?

MS

Voilà, les contre-mesures d'urgence. Maintenant, le gros souci que nous avons et que je prévois à l'avenir, c'est que nous avons la DG GROW avec le commissaire Breton, qui veulent pousser une autonomie stratégique européenne pour l'industrie et pour la chaîne de valeur pharmaceutique. Leur mission est très claire qu'ils ont. Mais de l'autre côté, nous avons un train de mesures environnementales qui arrive, qui risque d'avoir exactement l'effet inverse s'il n'est pas appliqué avec discernement en ce qui concerne la production d'actifs pharmaceutiques et d'API. Nous risquons donc de nous retrouver malgré nous dans une situation où l'Europe, ayant les règles qu'il faut pour assurer une industrie propre et innovante sera défavorisée par rapport à d'autres régions du monde où ce même niveau d'exigence n'est pas appliqué et qui peuvent donc fabriquer à des coûts beaucoup plus bas. Pour certains *market authorisation holders*, donc les détenteurs de la marque pharmaceutique, il est beaucoup plus facile de se dire "plutôt que d'encre devoir faire 58.000 paperasses, de refaire encore un plan environnemental, renvoyons tout dans un pays qui est moins contrôlé. Une de nos revendications est d'exiger de tous les producteurs qui livrent des API ou des médicaments finis en Europe qu'ils appliquent les mêmes mesures de protection de l'environnement et des travailleurs qu'en Europe.

NDS

Oui, évidemment.

MS

Nous avons 2 stratégies qui sont excellentes toutes les 2, mais qui vont l'une vers l'autre à la vitesse de 2 TGV, et je ne vois pas comment on pourrait continuer sur le plan de stratégie autonome s'il n'y a pas quelque part une mise à niveau mondiale des exigences minimums

en matière de protection de l'environnement, de protection du travailleur et de la protection sociale. Et c'est là le problème.

NDS

D'accord, mais je rebondis sur ce que vous disiez du coup au niveau environnemental, vous aviez mentionné qu'en Chine, ça commence à évoluer et en Inde aussi je pense face à la pollution de l'eau et au déversement des déchets dans l'environnement.

MS

Beaucoup moins.

NDS

Donc ça restera des standards qui seront bien inférieurs à ce qui est même actuellement en Europe ?

MS

Oui, c'est ça le problème. Je vous donne un exemple parmi tant d'autres, le Tamoxifène est un des médicaments incontournables pour soigner le cancer du sein. Toutefois, sa production exige des mesures spéciales de protection des opérateurs en production. Produire le Tamoxifène en Europe entraîne des mesures de protections des travailleurs absolues afin de préserver la santé des opérateurs. Ceci augmente nécessairement le coût de production et exige toute une série de mesures administratives qui sont aussi assez complexes et assez onéreuses. Produire ce médicament en Inde par exemple exige moins de mesures de précaution et donc le prix de revient du principe actif sera beaucoup plus bas. Sachant qu'actuellement une cure de tamoxifène coûte à peu près 9€ par mois, comment voulez-vous que les producteurs européens puissent concurrencer les importations et comment voulez-vous que le modèle de production en Europe soit viable ?

Pour paraphraser le Président de *Medicines for Europe* (association des producteurs européens de médicaments génériques et biosimilaires) : « comment voulez-vous qu'on arrive à faire concurrence à un système qui produit un médicament super sophistiqué au prix du chewing-gum » ?

NDS

Il y a plusieurs pistes qui avaient été avancées, notamment le changement dans les critères des appels d'offres publics pour donner plus d'importance à d'autres critères que le prix où l'utilisation de nouvelles technologies pour réduire le coût environnemental et la productivité. Est-ce que vous pensez que ce sont des approches qui pourraient augmenter la viabilité de *reshoring* ?

MS

C'est ce que nous proposons depuis le début et c'est la clé de voûte de nos recommandations qui sont publiées dans nos position papers depuis 2019 : l'Europe doit défendre au niveau mondial un standard minimum pour la protection de l'environnement, des personnes, et des droits sociaux des travailleurs. C'est un minimum. Il faut aussi introduire des critères de choix autres que seul le prix pour l'octroi des marchés publics de médicaments. Si seul le prix est le critère décisif pour le choix du fournisseur, le producteur européen ne gagnera jamais. En plus des critères mentionnés ci-dessus, des garanties de continuité de fourniture devraient être exigées, si nous voulons que les patients européens aient un accès garanti à leurs médicaments et qu'ils ne souffrent pas les effets des pénuries actuelles.

Cette semaine, les autorités allemandes, qui admettent que les pénuries de médicaments dans leur pays deviennent aiguës, ont annoncé la mise en place de nouveaux critères pour l'attribution des marchés publics de médicaments, de même que des mesures d'augmentation du prix de certains médicaments.

NDS

Effectivement, surtout qu'il y avait beaucoup d'offres publiques qui prennent un seul fournisseur, le *winner takes all*. Du coup ça fait qu'ils sont uniquement dépendants d'un seul fournisseur pour lequel là y a eu aucune évaluation de la sécurité de l'approvisionnement ou du respect des normes environnementales ou quoi que ce soit. Ils se sont juste basés sur le prix, c'est ça ?

MS

C'est en fait ce que nous proposons : nous voulons une industrie durable, mais pas uniquement dans le sens durabilité environnementale, mais durabilité économique. Quand nos membres investissent massivement ces 2-3 dernières années pour rapatrier et innover

leurs technologies de production (par exemple la technologie flow, plus propre et plus durable par rapport à la technologie batch), pour un contrôle accru des effluents, etc...Mais si le carnet de commandes reste vide, ça ne va pas tenir.

NDS

Oui fatalement.

MS

Donc, l'industrie a besoin de commandes et ça, c'est une réalité. Si le cahier de commandes est vide, l'unité de production ferme et une fois qu'elle ferme, la remise en route n'est pas évidente et certainement pas automatique. C'est ce que nous essayons toujours d'expliquer aux autorités : il ne suffit pas de pousser sur un bouton pour changer une production de synthèse pharmaceutique, pour monter en quantité, pour changer le type de production en ce sens passer d'un processus batch, à un processus flow. Ce sont des choses qui prennent jusqu'à un an, un an et demi et qui ont également besoin de démarches administratives. Donc, une fois qu'une unité ferme pour cause de non-rentabilité, ce n'est pas avec une seule pression sur un bouton qu'on va la remettre en route et c'est ça le danger. On n'arrête pas de répéter ça, on ressemble à un disque rayé, mais il faut vraiment que les autorités comprennent la réalité industrielle.

NDS

Et pensez-vous que dans le cadre du dialogue structuré, le package reshoring en plus des changements dont vous parliez qui sont mentionnés dans votre *position paper*, pensez-vous que ce sont des solutions qui ont été soutenues par les parties prenantes qui ont participé au dialogue ou c'était relativement mitigé où partagé quant à la trajectoire que la législation doit apprendre ?

MS

Alors là, c'est la question à 3 millions. Je vais vous expliquer pourquoi. Le problème, c'est que dans le dialogue structuré, il y avait des parties prenantes dont les intérêts étaient complètement différents et donc ça a été un petit peu une foire d'empoigne. Les associations de patients étaient là pour demander plus de fonds pour les maladies orphelines, les maladies rares, les différentes maladies dont ils étaient les représentants, c'est tout à fait normal. Big Pharma était là pour militer pour des droits de propriété intellectuelle les plus strictes possible

et les plus longs possible pour assurer leur potentiel d'innovation et couvrir leurs coûts de recherche et développement. Nous, on était là pour que l'outil industriel soit protégé et développé et pour sensibiliser sur le besoin d'avoir un soutien à l'innovation process et aux transitions écologique et numérique.

Voilà donc en fait maintenant la grande question, c'est de savoir ce qui va être dans le paquet que la Commission va proposer pour la révision de la stratégie pharmaceutique.

On sait que là-dedans, il y aura un volet environnemental et plus précisément sur la question des polluants dans l'eau. Tout le monde secrète, métabolise, les médicaments consommés, qui se retrouvent dans les eaux usées. Et donc il y a un projet de légiférer ça et qui pourrait, si on ne fait pas attention, pousser de nouveau la production ailleurs qu'en Europe si les mesures sont trop restrictives ou pas étudiées/adaptées à la réalité de la production pharmaceutique.

Il va y avoir des mesures de propriété intellectuelle, donc ça, on le sait pour sûr. Il va y avoir des mesures sur l'innovation dans les maladies orphelines, les maladies rares etc. Mais ce qu'on ne sait pas, c'est quelle est l'étendue des mesures proposées pour la réindustrialisation. Alors, je vous avais mentionné que j'étais au grand événement pour l'anniversaire de HERA. 4 sur 5 des intervenants de la Commission ont parlé de la nécessité de sécuriser l'autonomie stratégique européenne et de s'assurer que nous avons bien toutes les infrastructures pour subvenir à nos besoins, pas de façon autarcique, mais au moins de pouvoir faire un minimum.

NDS

Effectivement, donc ça reste quelque chose qui est à l'ordre du jour.

MS

Ça reste à l'ordre du jour, du moins dans les intentions communiquées par la Commission.

NDS

Ah d'accord, OK, je vois.

MS

Nous sommes en pourparlers avec la Commission et ils sont tous très à l'écoute. Du côté de la DG GROW, ils sont vraiment super à l'écoute, mais bon, il faut aussi qu'ils produisent un document dans lequel ils intègrent les desiderata, les souhaits des États membres et de la Commission elle-même et du Parlement, et des différentes parties prenantes.

NDS

Donc là, comme vous le disiez, la question de sécurité, d'approvisionnement et de résilience, ça reste à l'ordre du jour.

Mais voilà, n'y a pas que le *reshoring* qui peut permettre ça. Il y a d'autres solutions. Dans l'analyse que j'ai vue, le souci qui revient et je pense que c'est un des soucis qui était le plus mis en avant dans le dialogue structuré, c'était non seulement qu'il y a une dépendance envers l'extérieur, mais aussi un manque de diversité des sources d'approvisionnement et aussi une concentration géographique de ces sources d'approvisionnement. Et donc là le point que j'essaye d'avancer enfin, dites-moi, si vous trouvez ça cohérent. Mais la solution qui me paraît la plus cohérente ce que vu que c'est compliqué pour l'Europe de diversifier ses sources d'approvisionnement avec d'autres partenaires extérieurs à l'Europe, le fait de relocaliser et de créer des capacités de production directement en Europe offre l'avantage de non seulement créer une nouvelle source d'approvisionnement, mais qui plus est une nouvelle source d'approvisionnement sur laquelle l'Europe aura un contrôle en cas de choc systémique qui sont amenés à être de plus en plus fréquents (catastrophe naturelle et géopolitique, etc.)

MS

C'est l'idée maîtresse qui est derrière l'autonomie stratégique. Et l'autonomie stratégique a été reprise dans la communication que le commissaire Breton a faite en mai 2021. Il a bien précisé que cette autonomie stratégique serait encore plus importante pour 6 secteurs de l'industrie, donc les actifs pharmaceutiques.

NDS

Ce sont les secteurs qui sont inclus dans la Stratégie Industrielle de l'Europe ?

MS

Voilà et donc il l'a bien précisé. Maintenant il faut aussi savoir que beaucoup de technologies qui ont été délocalisées étaient anciennes et très polluantes. La fluorination, la fermentation, la nitrification, etc... ne pourront faire partie du *reshoring* que sur des technologies propres et innovantes. Ça ne sert à rien de reprendre les technologies du passé qu'on a délocalisées parce que trop polluantes.

C'est pour ça que nous poussons tellement l'accent sur l'innovation. On peut la lire de 2 façons différentes, certains interlocuteurs, quand ils parlent innovation, parlent innovation dans les molécules, dans les nouveaux produits pharmaceutiques. Nous parlons également innovation dans les technologies de production.

NDS

Au-delà du *Continuous Manufacturing*, est-ce qu'il y a d'autres technologies qui vous semblent intéressantes d'implémenter qui sont suffisamment, disons démocratisées dans l'industrie pharmaceutique, pour qu'elle puisse être utilisée dans un futur proche ?

MS

Maintenant, la dernière réunion que j'ai eue à ce sujet, on parlait d'industrie Industry 5.0

L'UE est maintenant passée au concept Industry 5.0 qui est le modèle prévalent. Il englobe entre autres le concept d'une chaîne de fournitures robuste et bien distribuée et l'adhésion aux principes du Green Deal.

NDS

Ah, déjà oui, OK. Je mentionne le *Continuous Manufacturing* qui pour moi est une solution qui est vraiment très intéressante parce qu'elle augmente la productivité et la résilience, mais je n'ai pas mentionné d'autres technologies pour ne pas commencer à m'éparpiller trop mais si vous avez des idées de technologie qui peuvent être introduites pour augmenter non seulement la productivité mais aussi il pourrait être pour peut-être améliorer la viabilité environnementale de la fabrication, ça serait intéressant.

MS

Ça, je vais ça, je vais essayer de vous envoyer ces informations-là.

Pour le moment, une autre grosse inconnue en Europe, est l'influence du prix des matières premières et je ne vous parle même pas du prix de certains métaux rares dont par exemple les catalyseurs au cobalt, palladium, etc... qui sont absolument essentiels pour les réactions de synthèse des actifs pharmaceutiques. Vous savez, les minerais sont présents ou non dans les sous-sols, vous n'allez pas compenser un million d'années d'évolution de la planète pour en faire donc la localisation de ces matières premières confère un pouvoir géopolitique très

important pour les états qui en possèdent. La Commission Européenne a entre autres une unité qui travaille sur les matières premières stratégiques. Mais vous avez aussi le gaz naturel qui n'est pas qu'une source d'énergie, mais qui est également une matière première super importante pour l'industrie pharmaceutique, puisque le gaz naturel est la matière première pour produire l'ammonium, l'urée, et le méthanol, qui sont en fait des matières de base importantes entre autres pour l'industrie pharmaceutique.

NDS

D'accord. Et est-ce que dans votre groupe vous avez une idée des ressources naturelles qui sont utilisées dans l'industrie pharmaceutique et pour lesquelles l'Europe est la plus dépendante pour les produits critiques ?

MS

La liste est très longue, malheureusement car elle englobe différents types de matières : des métaux rares pour les catalyseurs, le gaz naturel, certains solvants par exemple. Il n'est pas rare d'utiliser 100 kg de solvant par kg d'API produit. La liste est énorme ce que je suis en train de préparer maintenant c'est une petite infographie qui explique le rôle important du gaz naturel dans l'industrie pharmaceutique et dans les industries dérivées comme les fertilisants, l'industrie biotech, etc. J'espère qu'elle sera finalisée avant que vous ne remettiez votre thèse. Je pourrai vous l'envoyer quand elle sera finalisée, j'espère avant la fin de la semaine prochaine ; si pas début janvier.

NDS

OK, normalement je serai en mesure de l'inclure. Même si c'est en janvier, je pourrais l'inclure en annexe. Donc dans tous les cas ce serait très intéressant de l'avoir.

Pour finir, j'ai juste quelques dernières questions. S'il vous reste un peu de temps.

MS

Oui, certainement.

NDS

La question des matières premières, pour moi, c'est la question principale qui persiste pour estimer si la relocalisation peut être viable. Du coup est-ce que vous pensez que même si c'est très complexe au niveau des matières premières, il y a une possibilité de diversification des

sources d'approvisionnement pour ne pas subir une situation de dépendance similaire à ce qu'on a pour certains APIs ou intermédiaires actuellement.

MS

Oui, en fait, on pour certaines matières premières, il y a moyen de souscrire des contrats à long terme. Et donc là on passe plutôt par des accords stratégiques entre l'Europe et ses différents partenaires. Donc là oui, il y a un moyen de le faire, et pour certaines matières, il y a moyen de faire ces achats à long terme. Il y a des matières premières qu'on peut stocker et des choses qu'on ne peut pas stocker (par exemple les composés volatils tels les solvants...)

C'est vrai que pour certaines matières premières, si vous ne les avez pas, vous pouvez faire des contrats à long terme. Et ça, ça peut faire partie des discussions stratégiques, des discussions de commerce extérieur stratégique entre l'Europe, les États-Unis, la Chine etc. Donc ça, c'est une façon de faire. Si vous ne possédez aucun des éléments de votre chaîne de valeur de votre produit pharmaceutique, et que vous êtes à 100% redevable de l'actif pharmaceutique de la Chine ou de l'Inde, c'est là où ça va aller mal. Par contre, s'il vous manque des matières premières pour faire la synthèse chez vous, là ça peut s'arranger.

NDS

Ça peut s'arranger parce que les ressources peuvent être dans d'autres pays, c'est ça ?

MS

Les ressources peuvent être trouvées dans d'autres pays ou des accords de fournitures à long terme peuvent être trouvés. Sauf si la Chine par exemple, décide d'utiliser l'une ou l'autre matière première comme arme géopolitique, en conditionnant sa livraison à d'autres régions du globe à toute une série de mesures.

NDS

Ouais, parce que du coup, on peut avoir une situation comme pendant la crise du COVID des tensions géopolitiques amèneraient à des suspensions des exportations gèleraient un peu les chaînes d'approvisionnement.

MS

Tout à fait. Donc ça, ce sont des situations exceptionnelles. À part ces situations exceptionnelles là, au plus vous augmentez votre autonomie dans votre chaîne de valeur, au plus sûr vous êtes de pouvoir livrer les médicaments nécessaires à temps et dans les régions qui en ont besoin.

NDS

OK très bien donc pour les matières premières, la solution principale que vous préconisez, ce serait du coup les contrats à long terme pour assurer l'approvisionnement ?

MS

Les contrats à long terme et aussi avoir les outils technologiques pour pouvoir, le cas échéant, produire chez vous.

NDS

D'accord, parce que ce sont des ressources qui peuvent être disponibles en Europe ?

MS

Certaines ressources sont disponibles actuellement ou à court termes et d'autres non. Les mesures proposées sont multiples, allant de la diversification des sources d'approvisionnement, aux contrats d'approvisionnement à long terme, au renforcement des possibilités et des technologies de production en Europe. L'arsenal de mesures possible est varié et il faudra combiner les différentes mesures pour arriver à une situation pérenne.

J'ajouterai à cela qu'il serait illusoire de penser que toutes les chaînes de valeurs pourront être rapatriées, certaines ne pourront pas l'être soit pour des raisons de coût soit pour des raisons logistiques ou parce qu'elles sont intrinsèquement polluantes. Ces dernières ne seront pas rapatriables à court terme à moins d'investissements important dans leur technologie afin de les rendre conformes aux normes environnementales européennes et cela aura une influence certaine sur leur coût. Une décision politico-sociétale est nécessaire : veut-on/peut-on encore perpétuer le système actuel où le choix d'un fournisseur de médicaments est basé uniquement sur le prix le plus bas, au détriment de la sécurité d'approvisionnement, de la protection de l'environnement global et de la santé des opérateurs ?

NDS

D'accord. Est-ce que vous pensez que du coup cette question des ressources naturelles, ça pourrait jouer en défaveur d'une stratégie de relocalisation ou ce n'est pas vraiment un problème qui se pose ou ce qui s'est posé dans le cadre du dialogue structuré ou dans les plans de la Commission européenne ?

MS

Je crois que la Commission Européenne a regardé différents cas, différentes mesures. Elle a pris autant que possible toutes ces considérations-là en compte. Mais il y a aussi le fait que des unités différentes de la Commission ont travaillé sur le sujet : l'unité qui a travaillé sur la stratégie pharmaceutique n'est pas la même que celle qui a travaillé sur les matières premières. Donc il faudra un effort de coordination de la part de la Commission pour que tous les éléments confluent.

NDS

OK, pour moi c'est bon, je ne sais pas si vous voulez rajouter peut-être quelque chose, votre avis général sur la question de la relocalisation, si vous pensez que c'est quelque chose qui vous semble pertinent ? La réalisation partielle, bien évidemment, pour certains produits qui seraient jugés stratégiques ou critiques.

Est-ce que vous pensez que c'est, d'après vous, une idée viable ? Alors, est-ce que ça serait plutôt via une diversification avec des sources extérieures d'approvisionnement que le l'Europe va augmenter sa résilience dans le secteur pharmaceutique ?

MS

Moi je dirais qu'il faut d'abord une coordination entre États membres. Ça devra être fait au niveau européen, pas au niveau des États membres si on veut avoir des chances de réussite. Et pour ça, il faudra aussi que on se coordonne pour savoir quelles sont les chaînes qu'il faut absolument rapatrier, donc il faudra mettre des priorités. Et ça, c'est absolument essentiel de le faire au niveau européen et non pas commencer pour chaque État membre de faire sa popote dans son coin.

NDS

Alors, disons par exemple, via une liste de médicaments critiques.

MS

Voilà par exemple, la France en a une. Je sais qu'ils travaillent pour avoir une liste de médicaments critiques et une fois qu'ils l'ont cette liste critique, ils vont la décortiquer pour identifier toutes les étapes de la fabrication de ces médicaments critiques, chaîne par chaîne. L'approche sera adaptée aux paramètres de chaque chaîne. Mais ça, il faudrait vraiment qu'on le fasse au niveau européen. Un Etat-membre peut agir en tant que locomotive mais il faut que tous les wagons européens soient bien reliés et que la Commission soit le conducteur de ce train. Une action non coordonnée au niveau européen et non discutée avec les principaux acteurs de la chaîne de valeurs pharmaceutique n'aura aucune chance de porter ses fruits à long terme. Il faut éviter les erreurs du passé et changer radicalement d'approche si on veut garantir un équitable aux soins à TOUS les citoyens européens.

Résumé :

La vulnérabilité croissante de la chaîne de valeur pharmaceutique est un facteur identifié depuis plusieurs années comme l'une des causes majeures de pénuries de produits pharmaceutiques en Europe.

Cette fragilité découle principalement d'une fragmentation extrême des chaînes de valeur et d'une dépendance accrue envers un nombre limité de fournisseurs hautement concentrés géographiquement en Chine et en Inde. Une telle organisation de l'approvisionnement en produits pharmaceutique prit forme dans une recherche d'optimisation des coûts et d'efficacité des opérations. Cependant, ces motivations économiques furent effectuées au détriment de la résilience des chaînes d'approvisionnement, les exposant dès lors à un risque accru de dysfonctionnement en cas de chocs systémiques.

La crise sanitaire du COVID-19 permit dès lors de mettre en lumière ces vulnérabilités et mena à l'adoption de mesures à l'échelle européenne pour accroître la sécurité d'approvisionnement en produits pharmaceutique. La relocalisation de l'industrie pharmaceutique européenne est l'une des approches préconisées par de nombreuses parties prenantes afin de pallier les faiblesses existantes et contribuer à l'autonomie stratégique ouverte de l'Union Européenne.

Ce mémoire vise à évaluer la viabilité d'un tel changement de paradigme et l'impact que pourrait avoir des politiques européennes comme la nouvelle Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe adoptée en novembre 2020 sur l'implémentation d'un processus de *reshoring*.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Louvain School of Management

Place des Doyens, 1 bte L2.01.01, 1348 Louvain-la-Neuve
Boulevard Emile Devreux 6, 6000 Charleroi, Belgique
Chaussée de Binche 151, 7000 Mons, Belgique

www.uclouvain.be/lsm