

# **LA GLOBALISATION DES LEADERS PHARMACEUTIQUES**

**Nelly Weinmann**

Chargée de mission

**Direction Générale des Entreprises  
Observatoire des Stratégies Industrielles  
Mission prospective**

Septembre 2005

Du même auteur :

- « Groupes pharmaceutiques mondiaux « moyens » : Quelles alternatives ? » 2003  
[www.industrie.gouv.fr/pdf/pharm.pdf](http://www.industrie.gouv.fr/pdf/pharm.pdf)
- « L'industrie pharmaceutique en mutation » Arielle Moreau, Sophie Rémond et Nelly Weinmann. Les études de la documentation française. Paris 2002.
- « R&D des leaders pharmaceutiques : ruptures ». Octobre 2000.
- « Les grands groupes pharmaceutiques japonais : l'ouverture à marche forcée » Paris 1999.

La présente étude est mise à la disposition du public, elle a pour mission d'éclairer quelques enjeux de compétitivité industrielle. Ce travail d'analyse n'engage pas l'Etat dans le détail de ses descriptions. Les commentaires éventuels seront bienvenus par l'auteur (nelly.weinmann@industrie.gouv.fr).

## SOMMAIRE

## LA GLOBALISATION DES LEADERS PHARMACEUTIQUES

- Introduction	3
I - L'environnement économique des sociétés pharmaceutiques	4
1 - Le marché porté par les pays industriels.	4
2 - L'évolution des marchés jusqu'en 2008.	11
II - L'internationalisation des leaders pharmaceutiques	19
1 - Faire face aux problèmes actuels	20
2 - L'activité à l'international	24
3 - La recherche	26
4 - La chaîne de production	34
5 - Quelles zones géographiques privilégier ?	44
- Conclusion	52

## LES SOCIETES

- Abbott	55
- AstraZeneca	63
- Bristol-Myers Squibb	73
- GlaxoSmithKline	85
- Johnson & Johnson	101
- Lilly	109
- Merck & Co	119
- Novartis	129
- Pfizer	141
- Roche	157
- Sanofi-aventis	165
- Wyeth	177
- Annexes	183
- Glossaire et sigles	187
- Bibliographie	188

## LA GLOBALISATION DES LEADERS PHARMACEUTIQUES

### Introduction

L'industrie pharmaceutique est dominée par des groupes d'envergure mondiale, appelés « global players » ou « big pharmas ». Ils poursuivent une stratégie de développement mondial basée sur l'internationalisation tant au niveau de la production pour augmenter leur chiffre d'affaires que de la recherche et développement.

Leurs activités étaient centrées jusqu'à présent dans les pays de l'OCDE où est concentrée la demande. Mais leur environnement économique a changé et exige de nouvelles stratégies de leur part.

Ils doivent répondre à deux exigences :

- fabriquer à moindre coût,
- mettre au point de nouvelles molécules et les commercialiser le plus rapidement possible sur le marché.

Dans un contexte économique en pleine transformation, quelles évolutions vont connaître les sociétés pharmaceutiques concernant les unités de production et de R&D ? Ce qui suit vise à donner quelques pistes de réflexion.

## I - L'environnement économique des sociétés pharmaceutiques

### 1 - Un marché porté par les pays industrialisés

Les compagnies pharmaceutiques avaient, jusqu'à présent, centré leur activité principalement sur la Triade (l'Amérique du Nord, les pays membres de l'Union Européenne, le Japon) où existent des systèmes de santé<sup>1</sup> garantissant une demande de soins pharmaceutiques solvable. Ils permettent ainsi aux entreprises d'investir dans la recherche de nouvelles molécules, et plus particulièrement dans certaines pathologies répondant à la demande (cardiologie, hypertension, asthme, diabète...) et d'améliorer ainsi l'espérance de vie (celle-ci a doublé en un siècle dans ces pays).

Ces pays vont devoir faire face au vieillissement de leur population conduisant au développement de certaines pathologies (dégénérescence du système nerveux central, affections ostéo-articulaires, cancer...), tout en continuant à introduire des innovations thérapeutiques<sup>2</sup> induisant un alourdissement des dépenses de santé.

Mais la crise actuelle de financement des dépenses d'assurance maladie des pays développés remet en cause la poursuite de cette hausse des budgets de santé et des politiques sont mises en place<sup>3</sup> pour les ralentir.

Parmi les principaux pays consommateurs de produits pharmaceutiques, les Etats-Unis représentent le premier marché avec, à lui seul, la moitié des ventes pharmaceutiques mondiales. Plusieurs explications peuvent être avancées :

- une population solvable importante,
- l'innovation y est payée plus chère bien que les prix des nouvelles molécules subissent les rabais accordés aux HMO<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Aux Etats-Unis, il n'existe pas de système d'assurance maladie obligatoire généralisé. La majorité des Américains sont couverts par des plans d'assurances privées, financés par leur employeur. Les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes handicapées et indigentes sont couvertes par des systèmes d'assurance financés par des fonds publics (Medicare et Medicaid). On estime que plus de 40 millions d'Américains ne sont couverts par aucune assurance. Afin d'y remédier on s'achemine probablement à moyen terme vers – non un contrôle des prix des médicaments – mais à des cotisations sociales obligatoires (actuellement les PME ne cotisent pas). Les structures existent déjà comme la Security Tax sur les salaires, concernant les retraites et qui est payée par tous.

<sup>2</sup> En plus des améliorations thérapeutiques à apporter, il existe encore 66 % des 18 000 pathologies connues sans traitement satisfaisant.

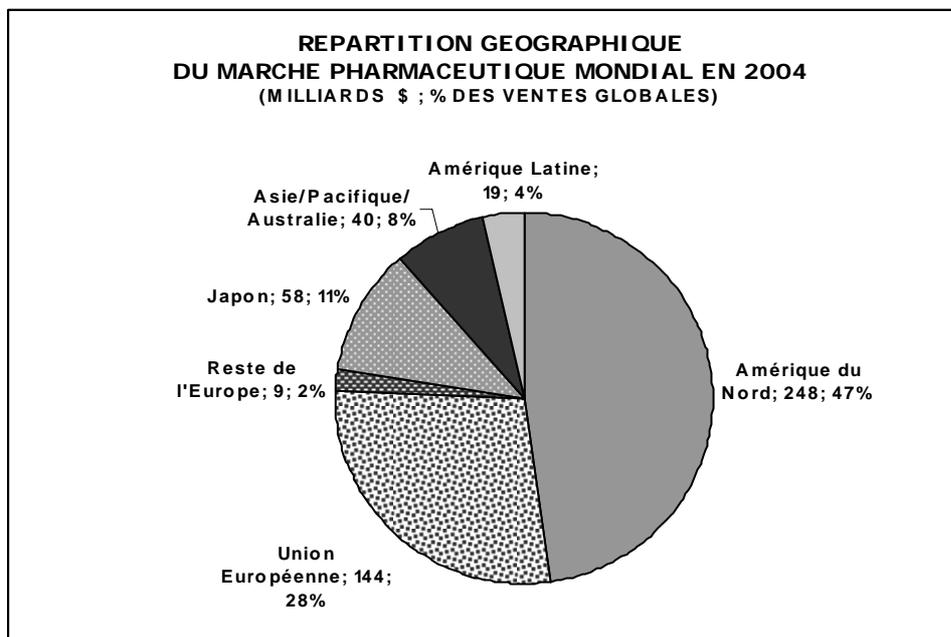
<sup>3</sup> En France, la loi de financement de la sécurité sociale définit annuellement un objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM). D'autres mesures peuvent être prises pour réguler les dépenses pharmaceutiques (déremboursements, encadrement des prix). En général, on assiste à la croissance des génériques, médicaments moins onéreux que l'original sous brevet.

<sup>4</sup> Health Management Organization est une coopérative d'assurance médicale et de distribution de soins médicaux hôpitaux.

- un déplacement progressif de la consommation pharmaceutique vers des thérapies récentes et plus onéreuses.

- la mise sur le marché des nouvelles molécules y est plus rapide. Toutefois, il faut parfois un certain temps pour que la molécule soit inscrite dans les formulaires<sup>5</sup> des HMO.

En tout état de cause, cela explique la stratégie des groupes de vouloir se renforcer aux Etats-Unis pour bénéficier de ce marché dynamique et qui représente le premier marché mondial.



Source : IMS Health MIDAS

<sup>5</sup>) Le formulaire (« formulary ») est un livret dans lequel sont listés, selon les classes thérapeutiques, les médicaments classés en fonction de leur rapport coût / efficacité. Des comités spéciaux appelés Pharmacy and Therapeutic (P&T) committees, composés de pharmaciens, de médecins et éventuellement de chercheurs, d'infirmiers, etc ... évaluent tous les médicaments et donnent leur avis sur la valeur d'une molécule.

Le formulaire peut être « ouvert », c'est-à-dire contenir l'ensemble des médicaments existants dans une même classe thérapeutique, au « fermé », c'est-à-dire ne contenir qu'un choix restreint de médicaments.

Concernant les principaux marchés européens, l'Allemagne est placée en première position en 2004.

#### LES 5ERS MARCHES EUROPÉENS EN 2004

PAYS	PART DE MARCHÉ	MONTANT (EN MILLIARDS DE \$)
Allemagne	5.6%	29
France	5.4%	28
Royaume-Uni	3.8%	19.7
Italie	3.6%	18.6
Espagne	2.7%	14

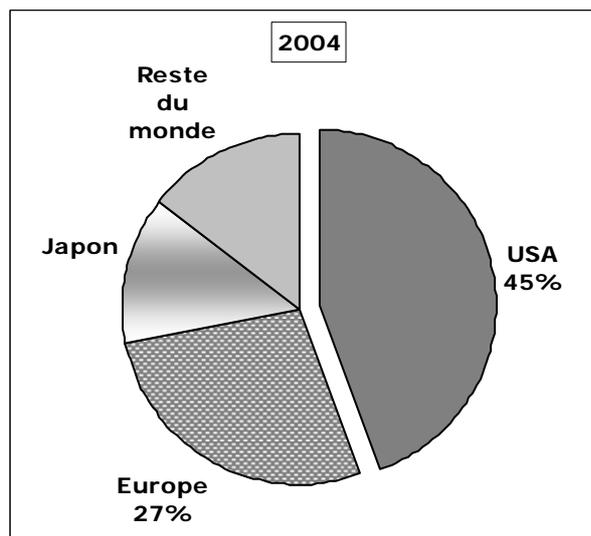
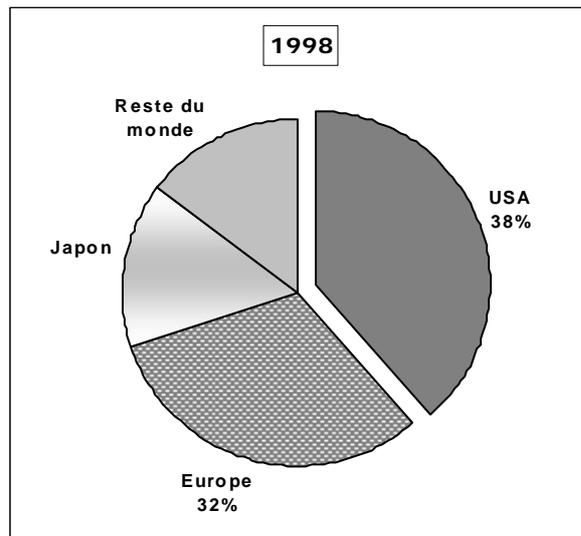
Source : IMS -MIDAS

Le marché pharmaceutique mondial se caractérise donc par une très forte concentration des ventes au niveau géographique.

Sur un marché mondial évalué à 518 milliards de dollars en 2004, la Triade (Amérique du Nord, Japon et Europe) capte à elle seule plus de 86 % des ventes pharmaceutiques mondiales pour 14 % de la population du globe. Sur une période de cinq ans (1998-2004), les Etats-Unis ont augmenté l'importance de leur marché : ils représentent 47 % en 2004 contre 38 % en 1998. A l'opposé, l'Europe diminue légèrement en passant de 31 % en 1998 à 29 % en 2004. Ces chiffres ne font que souligner la vitalité du marché américain. Ils sont aussi à corréler avec un doublement de l'effort public de recherche aux Etats-Unis depuis 1998. Cette priorité semble cependant céder le pas depuis 2002, devant celle de la sécurité, parmi les priorités de la politique publique de R&D américain.

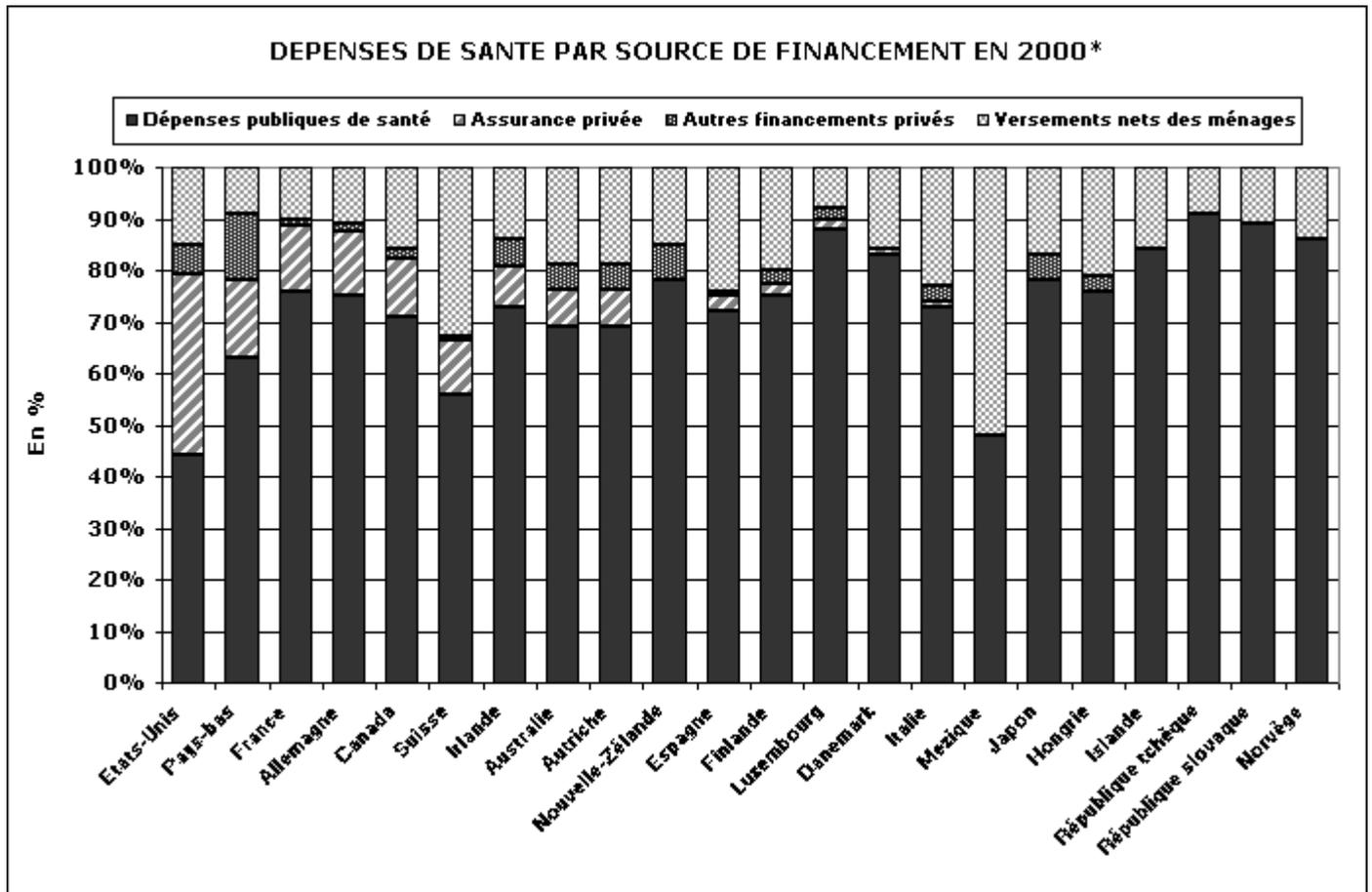
## LA PRIMAUTE DES ETATS-UNIS

Durant ces six dernières années (1998-2004), les Etats-Unis représentent le seul pays ayant connu une croissance de sa part de marché du médicament. Les Etats-Unis représentaient 38% du marché total de la pharmacie en 1998, ils en détiennent 45% en 2004.



Source : IMS

Ce déséquilibre des ventes au niveau mondial s'explique par l'existence de systèmes de protection sociale différents d'un pays à l'autre, couvrant tout ou une partie du risque maladie. En plus, on assiste à une disparité dans la qualité du médicaments consommés : 75% des médicaments les plus innovants et à forte valeur ajoutée ( les produits éthiques ) sont consommés dans les pays industrialisés<sup>6</sup>.



\*Note : Classement des pays en fonction de leur part de l'assurance maladie privée dans les dépenses totales de santé.

Source : Eco-Santé. OCDE 2003, 2<sup>e</sup> édition.

Sans compter, les pays n'ayant pas accès aux médicaments. En 2003, selon l'OMS, un tiers de la population mondiale n'avait pas accès aux soins dû au droit des brevets, au prix des médicaments auxquels il faut ajouter des facteurs politiques, économiques et culturels et surtout l'absence de systèmes d'assurance maladie solvabilisant la consommation de soins.

<sup>6</sup> La consommation de médicaments vers de nouveaux produits représente l'effet structure, par rapport à l'effet prix et l'effet volume régissant l'évolution de la consommation de médicaments.

On distingue 3 formes juridiques de médicaments :

- les médicaments de prescription sont prescrits par les médecins. Il peut s'agir :
  - de produits éthiques : ces molécules sont protégées par un brevet, dont la durée est de 15-20 ans. Durant cette période, aucune autre entreprise ne peut les copier. Leur prix est élevé ;
  - de génériques : la formulation des médicaments éthiques est tombée dans le domaine public. La concurrence s'en empare, les prix chutent ;
  - les OTC (Over The Counter) : ces molécules ne nécessitent pas d'être prescrites par le médecin. Elles peuvent être achetées directement en pharmacie ou, pour certaines, en grande surface. Leurs prix sont élevés mais leur marché reste restreint, elles ne sont pas toutes remboursées par la sécurité sociale.

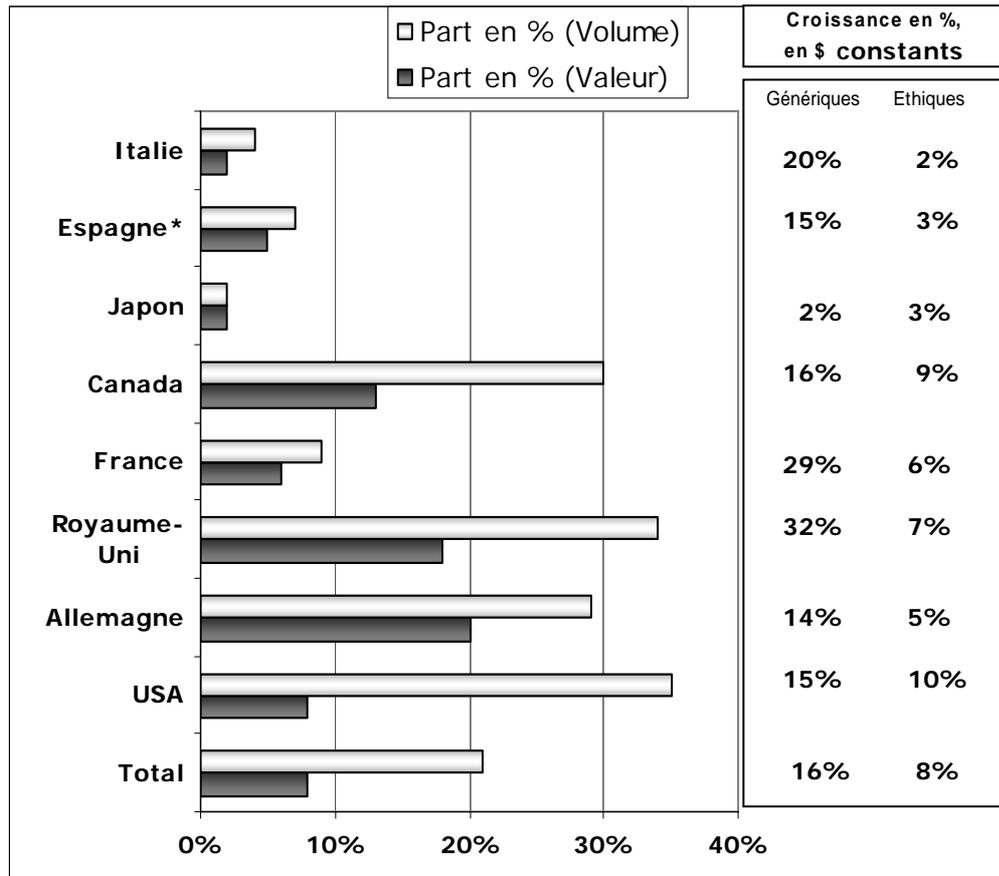
Quant à la consommation des génériques dans les pays industrialisés, ils sont plus utilisés en Amérique du Nord (35% des médicaments de prescription aux Etats-Unis sont des génériques, 30% au Canada). Ils le sont peu en Europe (sauf en Grande-Bretagne et en Allemagne) et au Japon.

Même si la progression des génériques est supérieure à celle des médicaments éthiques, leur part en valeur reste encore modeste. Mais ce constat évolue. En France, le GERS<sup>7</sup> prévoit une hausse du marché des génériques suite à la politique mise en place, notamment le droit de substitution décidé en 2000. En 2004, le marché des génériques a poursuivi son envolée en augmentant de 40% en valeur, pour atteindre 1 200 millions d'euros, et devrait atteindre 1 560 millions d'euros en 2005.

---

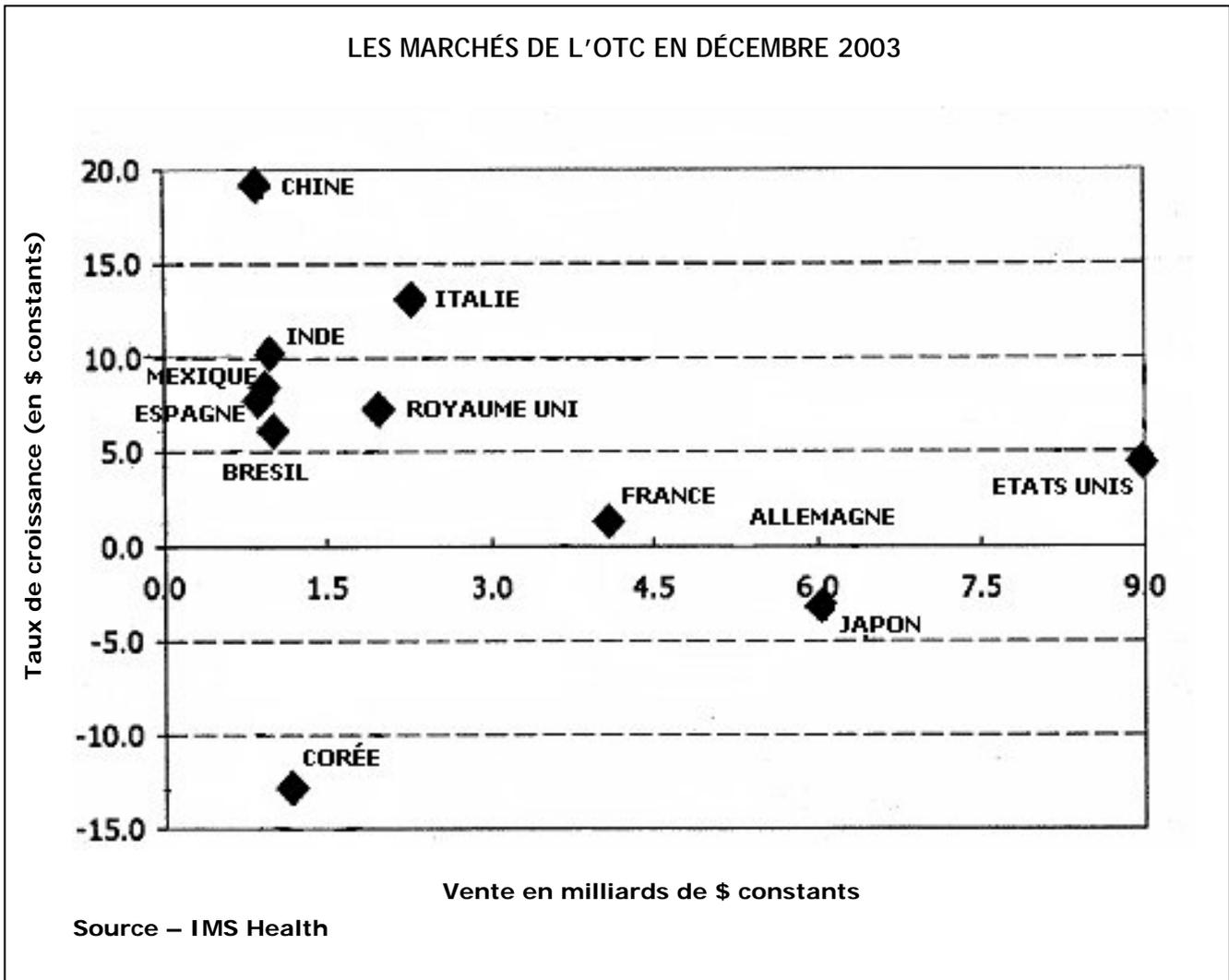
<sup>7</sup> Groupement d'études et de recherches statistiques

**PART DES GENERIQUES DANS LES MEDICAMENTS DE PRESCRIPTION**  
En 2003



Source: IMS Health, MIDAS. MAT juin 2004

Quant aux OTC, leur marché ne décolle pas dans les pays industrialisés, les patients optant pour les médicaments remboursés. En Corée et au Japon, il diminue même par suite de la crise économique ; en France et en Allemagne, le marché reste plus ou moins stagnant ; le premier marché mondial de l'OTC est celui des Etats-Unis avec un chiffre de 9 milliards de dollars et en croissance de presque 5% par rapport à 2002. Ce marché explose dans certains pays comme la Chine et l'Inde, dû à l'augmentation du pouvoir d'achat.



## 2 - L'évolution des marchés en 2008

D'ici à 2008, des évolutions vont apparaître entre les zones géographiques. Outre la préservation de leurs marchés actuels, les laboratoires se doivent également d'être présents sur les nouveaux marchés.

Il faut retenir que trois moteurs permettent la croissance des marchés :

- l'innovation : la mise sur le marché de nouveaux médicaments ;
- l'effet « génération » : en 2005, une maladie n'est pas traitée comme elle l'était trente ans auparavant grâce aux bonds technologiques que connaît la médecine. Il existe de meilleurs outils de diagnostic, de meilleures procédures chirurgicales, du matériel

médical meilleur et des médicaments plus performants, l'ensemble conduisant à une augmentation des coûts et à une amélioration de la santé de la population ;<sup>8</sup>

- l'extension des couvertures sociales : exemple, en France, la Couverture Maladie Universelle (CMU)<sup>9</sup>, les affections de longue durée (ALD)<sup>10</sup> permettent une meilleure prise en charge.

Dans certains pays comme l'Angleterre, l'Allemagne, la Suède, certaines catégories de malades sont exemptées de co-paiement (jeunes, personnes âgées, « pauvres »).

D'autres pays mettent en place, depuis plus de dix ans, des systèmes de sécurité sociale : Corée, Taïwan, Chine (province de Shanghai).

## 2.1 - Les marchés en expansion

Parmi les marchés en expansion, on retrouve les pays industrialisés qui devraient toutefois connaître une croissance modérée. Ils ont tous deux points communs :

- le vieillissement de leur population

### Pourcentage des personnes de 75 ans et plus

	1960	1970	1980	1990	2000	2020p
Europe *	3,6	4,2	5,4	6,6	7,2	9,9
USA	3,1	3,8	4,4	5,0	5,8	6,5
Japon	1,8	2,1	3,1	4,8	7,0	14,5
Monde **	1,6	1,7	1,9	2,2	2,4	3,4

\* moyenne d'âge pour les 15 Etats Membres

\*\* moyenne d'âge

Note : les chiffres pour 2020 proviennent des projections des Nations Unies. Source : World Population prospects (United Nations), OCDE

Mais cette affirmation doit être tempérée. Le vieillissement ne suffit pas, à lui seul, à rendre explosives les dépenses de santé en pourcentage du PIB. Un autre effet démographique reste à prendre en compte, celui de l'augmentation de la population. Si l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne connaissent une faible fécondité entraînant à terme une diminution de la taille de la population, un second groupe (Etats-Unis, France, Royaume-Uni, Pays-Bas) connaît une croissance (modérée en Europe) de leur population<sup>11</sup>.

- la contrainte des ressources allouées à la santé

L'Europe, les Etats-Unis et le Japon ont connu une forte croissance des dépenses de santé multipliée par 17 aux Etats-Unis et par 18 au Japon entre 1970 et 2001.

<sup>8</sup>) Il y a vingt ans, le taux de mortalité du cancer du sein était de 50 %, aujourd'hui, il est de 5 % environ.

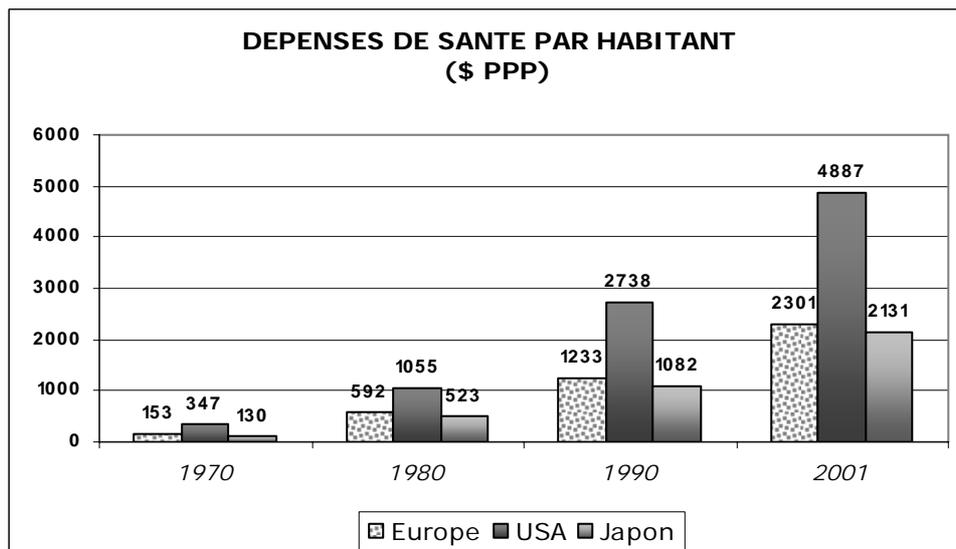
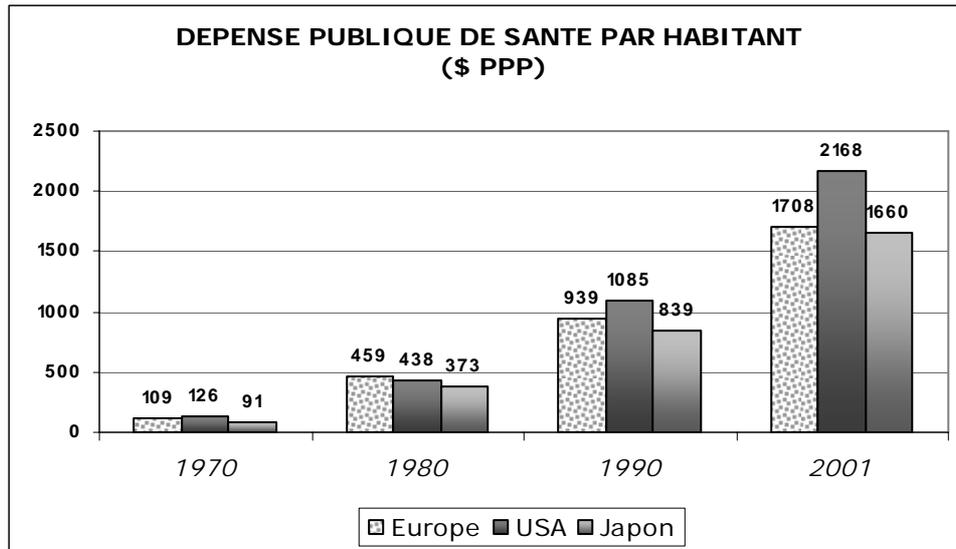
<sup>9</sup>) Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2000, la CMU permet à toute personne résidant en France de façon stable et régulière, et qui n'est pas déjà couverte à quelque titre que ce soit par un régime obligatoire d'assurance maladie, de bénéficier de la sécurité sociale pour la prise en charge de ses dépenses de santé.

<sup>10</sup>) Ex : la maladie d'Alzheimer.

<sup>11</sup>) Cf. Catherine Bac : L'évolution des dépenses de santé depuis les années soixante-dix – Problèmes Economiques. N° 2862 – 10 déc. 2004.

Les gouvernements et les groupes d'assurance cherchent à limiter la progression des frais de santé en favorisant l'utilisation de génériques et en contrôlant l'offre de soins.

## DEPENSES DE SANTE



PPA : Les parités de Pouvoir d'Achat sont les taux de conversion des devises qui suppriment les différences des niveaux de prix entre les pays, permettant ainsi une comparaison en volume.

Source : OCDE : Health Data 2003

Une croissance moindre pèse dorénavant sur les budgets alloués à la santé - que ce soit de la part des Etats, des assurances. Mais les dépenses de santé continueront à augmenter par suite de la démographie, du progrès technique, du revenu agrégé, de l'organisation du système de soins. Par contre, les volumes resteront stables, voire même diminueront pour les raisons suivantes : le développement des formes galéniques à une prise par jour, le développement de formes galéniques combinant plusieurs molécules (exemple, les antirétroviraux contre le sida, mais aussi des produits pour l'hypertension et le diabète<sup>12</sup>).

**Pour l'Europe, les cinq premiers marchés européens** connaîtront une progression de leur marché entre 4 et 7% entre 2004-2008.

Le marché des médicaments des nouveaux entrants dans l'Union Européenne devrait connaître une forte croissance et apparaître comme l'une des zones les plus dynamiques pour rattraper leur retard par rapport aux quinze premiers pays de l'Union Européenne. A moyen terme, le marché des pays de l'Est pourrait être moins prometteur par suite de la très forte baisse de la démographie. Mais, il s'agit principalement d'un marché de génériques, ce qui ne sera pas sans conséquence pour les quinze premiers pays de l'Union Européenne. L'élargissement pourrait en effet encourager certains pays de l'Union Européenne à prendre en compte les prix des médicaments pratiqués dans les pays accédants dans l'établissement de leur budget de santé, conduisant à une pression sur la baisse des prix des médicaments qui impactera la politique des entreprises appelées à lancer de nouveaux médicaments.

Un risque existe aussi que la part de génériques provenant des pays d'Europe Centrale et Orientale<sup>13</sup> augmente dans les pays européens ayant adopté des politiques de substitution générique, notamment les cinq grands marchés européens : la France, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni. Il y a donc un risque que les importations parallèles<sup>14</sup> en provenance de l'Europe Centrale et Orientale vers les pays de l'ancienne Europe des Quinze se développent, le commerce parallèle étant déjà encouragé par certains pays<sup>15</sup>. Mais cette vision n'est pas forcément partagée par l'ensemble des industriels. Il est certain qu'on assistera à une période transitoire comme ce fut le cas autrefois avec l'Espagne et le Portugal. En tout état de cause, Néanmoins, les cinq premiers marchés européens resteront les principaux marchés en Europe, ils représenteront 67% du marché européen .

---

<sup>12</sup>) Ex : Avanmet qui comprend Avandia (gletazone) + metformine.

<sup>13</sup>) PECO : Pays d'Europe Centrale et Orientale.

<sup>14</sup>) L'IMS évalue le commerce parallèle en Europe à 4 milliards de dollars, soit 3 % du marché européen.

<sup>15</sup>) En Allemagne, un quota d'importation parallèle a été instauré, imposant aux pharmaciens de délivrer au moins 7 % de médicaments importés.

### LES DIX NOUVEAUX PAYS ENTRANT DANS LA COMMUNAUTE EUROPEENNE

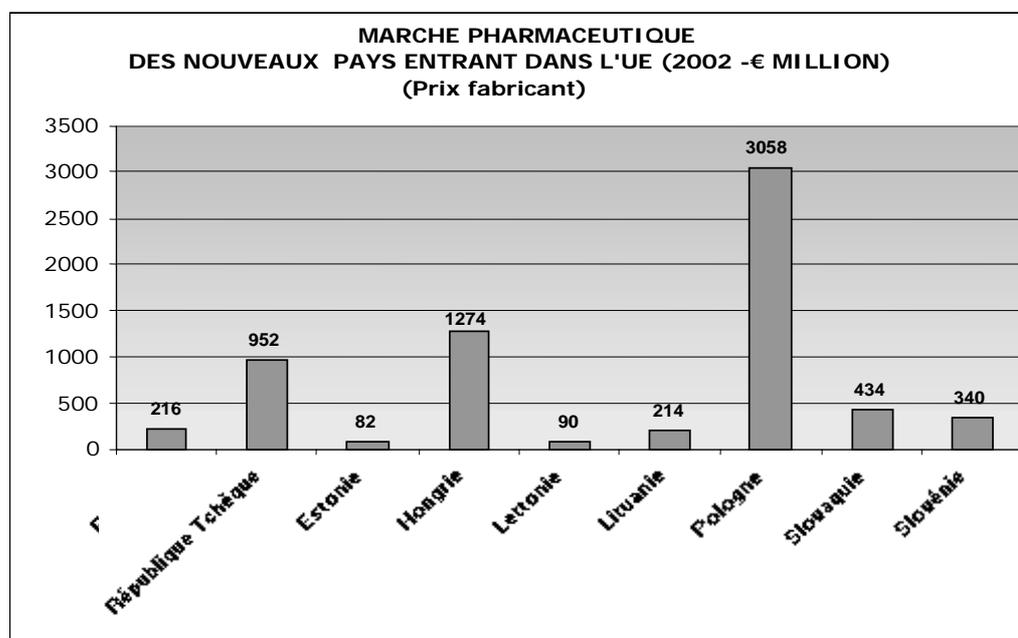
Le 1<sup>er</sup> mai 2004, dix pays - Chypre, République Tchèque, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Slovaquie et Slovénie - sont entrés dans l'Union Européenne. Cet événement représente des challenges économiques qui auront leur répercussion sur la santé. Ainsi :

- le revenu moyen par habitant représente à peu près un tiers du revenu des 15 Etats membres ;
- le niveau de santé y est significativement moins élevé.

La part du PNB dévolue au secteur de la santé est à peu près la moitié (4,5 %) de celui en Europe (8,4 %).

Du point de vue politique de santé, les prix des médicaments et leurs remboursements sont réglementés dans tous les dix nouveaux pays entrants bien qu'il existe des différences notables :

- on assiste à une généralisation des politiques des prix de référence basés sur les prix des génériques importés les moins chers pour contenir les budgets de santé.
- la mise en œuvre de la législation pharmaceutique européenne est souvent déficiente dans ces pays et le manque de transparence - notamment sur les prix et les remboursements - représente un réel problème.
- De telles différences affectent le choix et la disponibilité des médicaments. La demande des génériques va augmenter.



Note : Bulgarie, Estonie, Lettonie, Lituanie : ventes de médicaments seulement. Source : IMS dans The pharmaceutical Industry figures - EFPIA.

Les **Etats-Unis** restent, pour encore quelques années, le premier marché mondial. Les prix peuvent diminuer, mais les volumes continueront d'augmenter. Le vecteur de leur croissance est l'introduction de nouvelles molécules sur le marché. Si, auparavant, les Etats-Unis doublaient leur chiffre d'affaires tous les cinq ans, un ralentissement est aujourd'hui prévisible. D'ailleurs, ce marché qui connaissait une croissance annuelle à deux chiffres, a connu, en 2004, pour la première fois une croissance à un seul chiffre. Les Américains, comme les assurances privées et les industriels<sup>16</sup>, commencent à souhaiter un système moins coûteux prenant mieux en compte les résultats amélioration de la santé versus économie. Les Etats-Unis perdraient un peu de leur rentabilité.

Le **Japon** connaîtra le plus fort taux de vieillissement de sa population. Malgré une reprise économique, la baisse des prix imposée par le gouvernement devrait se poursuivre. Ce pays devrait avoir une croissance annuelle du marché pharmaceutique comprise entre + 3 % et 4 %.

De nouveaux pays font leur entrée grâce à l'apparition d'une nouvelle classe moyenne<sup>17</sup>.

**La Chine** : Il y a dix ans, la Chine n'était pas présente. Elle représente maintenant un marché important, plus de 50 millions de Chinois peuvent aujourd'hui se payer des médicaments et il existe une forte demande. IMS prévoit d'ailleurs que la Chine devienne le huitième marché mondial en 2008. Et probablement dans une quinzaine d'années, il serait parmi les premiers.

Bien que la pharmacopée traditionnelle chinoise reste importante, la part des médicaments étrangers consommée par les Chinois des grandes villes augmente. Exemple :

- A Shanghai, la part des médicaments étrangers représente plus de 50% dont la presque totalité est produite par des joint-ventures.

- A Pékin, celle des médicaments étrangers représente, d'après l'IMS, presque 50% du total, les joint-ventures produisant 90%.

Parmi les douze premières villes chinoises, la consommation des médicaments étrangers avoisine déjà les 40% indiquant que les Chinois se tournent résolument vers les médicaments étrangers.

---

<sup>16</sup>) Les entreprises américaines exercent une pression de plus en plus forte pour faire baisser leurs primes d'assurances de santé de leurs employés. En 2004, General Motors a payé 5 milliards de dollars de prime d'assurance santé, il prévoit de payer 6 milliards en 2005. La prime d'assurance devient l'élément le plus cher du coût de production d'une voiture, après les salaires mais devant l'acier, le verre ou le plastique.

<sup>17</sup>) Alain Minc. : « Il existe aujourd'hui 300 millions de Chinois, 90 millions d'Indiens, 60 millions de Brésiliens qui appartiennent aux classes moyennes, en fonction du critère établi par les organisations internationales, c'est-à-dire un revenu par tête supérieur à 6.000 dollars par an – dans « Ce monde qui vient ». Ed. Grasset – 2004.

Au total, l'IMS estime que la croissance des médicaments de prescription devrait être d'ici à 2008 de 13,4% et pour les OTC de 20%.

Un point négatif est actuellement un système de distribution archaïque, nécessitant pour les groupes pharmaceutiques de se concentrer sur les grands hôpitaux. La part des OTC y est importante<sup>18</sup> par suite du manque de politique de santé publique.

En résumé l'évolution des dix premiers marchés devrait être la suivante :

#### Les 10 premiers marchés en valeur

2000		2004		2008	
- Etats-Unis	1 <sup>er</sup>	USA :	1 <sup>er</sup>	USA :	1 <sup>er</sup>
- Japon	2 <sup>ème</sup>	Japon :	2 <sup>ème</sup>	Japon :	2 <sup>ème</sup>
- Allemagne	3 <sup>ème</sup>	Allemagne :	3 <sup>ème</sup>	France :	3 <sup>ème</sup>
- France	4 <sup>ème</sup>	France :	4 <sup>ème</sup>	Allemagne :	4 <sup>ème</sup>
- Royaume-Uni	5 <sup>ème</sup>	Royaume-Uni :	5 <sup>ème</sup>	Royaume-Uni :	5 <sup>ème</sup>
- Italie	6 <sup>ème</sup>	Italie :	6 <sup>ème</sup>	Italie :	6 <sup>ème</sup>
- Espagne	7 <sup>ème</sup>	Espagne :	7 <sup>ème</sup>	Espagne :	7 <sup>ème</sup>
- Brésil	8 <sup>ème</sup>	Canada :	8 <sup>ème</sup>	Chine :	8 <sup>ème</sup>
- Canada	9 <sup>ème</sup>	Chine :	9 <sup>ème</sup>	Canada :	9 <sup>ème</sup>
- Chine	10 <sup>ème</sup>	Mexique :	10 <sup>ème</sup>	Mexique :	10 <sup>ème</sup>

Source : IMS Health

Quant à d'autres pays, ils peuvent représenter des potentialités à différents niveaux.

- **L'Inde** est un pays continent comme la Chine. Si des centaines de millions de personnes sont extrêmement pauvres, la classe moyenne pouvant accéder aux médicaments, représente aujourd'hui plus de 90 millions de personnes. Il s'agit donc d'un marché en expansion.

- Les « dragons » **Corée du Sud, Taiwan, Singapour** peuvent aussi représenter un intérêt.

Ainsi, **Taiwan** (22,5 millions d'habitants en 2003) représente un marché très profitable par la demande existante. L'obtention des prix y est très rapide, en moins d'une semaine. Ainsi, l'administration taïwanaise se base sur une moyenne des prix des pays industrialisés, après avoir éliminé les extrêmes pour fixer les siens<sup>19</sup>.

D'autres pays sont des marchés potentiels dans l'avenir :

- **Le Brésil** : 60 millions de Brésiliens appartiennent à la classe moyenne. Un potentiel important existe donc, mais reste bridé par des dettes importantes.

Quant à la **Russie** et **l'Ukraine**, ils représentent aussi un marché potentiel énorme, mais à plus long terme.

<sup>18</sup>) cf. tableau « Les marchés de l'OTC. » p.9.

<sup>19</sup>) A comparer à 280 jours minimum, chiffre cité dans le rapport annuel du Comité Economique des Produits de Santé.

En résumé, trois conditions sont nécessaires pour l'existence d'un marché du médicament :

- La taille du pays<sup>20</sup>,
- L'existence d'un marché local grâce à une classe moyenne et à la prise en charge des besoins de santé.
- Et la rentabilité du marché.

En 2008, la part de la Triade devrait s'établir entre 80 et 90 % des ventes en valeur, mais des marchés émergents apparaissent, dont la Chine.

Tous ces changements devront être pris en compte par les entreprises pharmaceutiques, qui, pour certaines, les ont déjà intégrés dans leurs stratégies.

---

<sup>20</sup>) Cf. annexe p. 185 : La population en 2050.

## II - L'INTERNATIONALISATION DES LEADERS PHARMACEUTIQUES

L'étude se fera à travers les données des douze premières sociétés pharmaceutiques mondiales.

<u>Les douze premiers laboratoires pharmaceutiques mondiaux</u>			
<u>En 2004</u>			
	<u>CA</u> Milliards US \$	<u>Part de marché</u> %	
1 <sup>er</sup>	Pfizer (USA)	50,9	9,8
2 <sup>ème</sup>	GlaxoSmithkline (G.B.)	32,7	6,3
3 <sup>ème</sup>	Sanofi-Aventis	27,1	5,2
4 <sup>ème</sup>	Johnson & Johnson (USA)	24,6	4,7
5 <sup>ème</sup>	Merck & Co (USA)	23,9	4,6
6 <sup>ème</sup>	Novartis (Suisse)	22,7	4,4
7 <sup>ème</sup>	AstraZeneca (G.B. / Suède)	21,6	4,2
8 <sup>ème</sup>	Roche (Suisse)	17,7	3,4
9 <sup>ème</sup>	Britol-Myers Squibb (USA)	15,5	3,0
10 <sup>ème</sup>	Wyeth (USA)	14,2	2,7
11 <sup>ème</sup>	Abbott (USA)	14,24	2,7
12 <sup>ème</sup>	Lilly (USA)	12,68	2,4

Source: IMS World Review

Deux groupes seront étudiés :

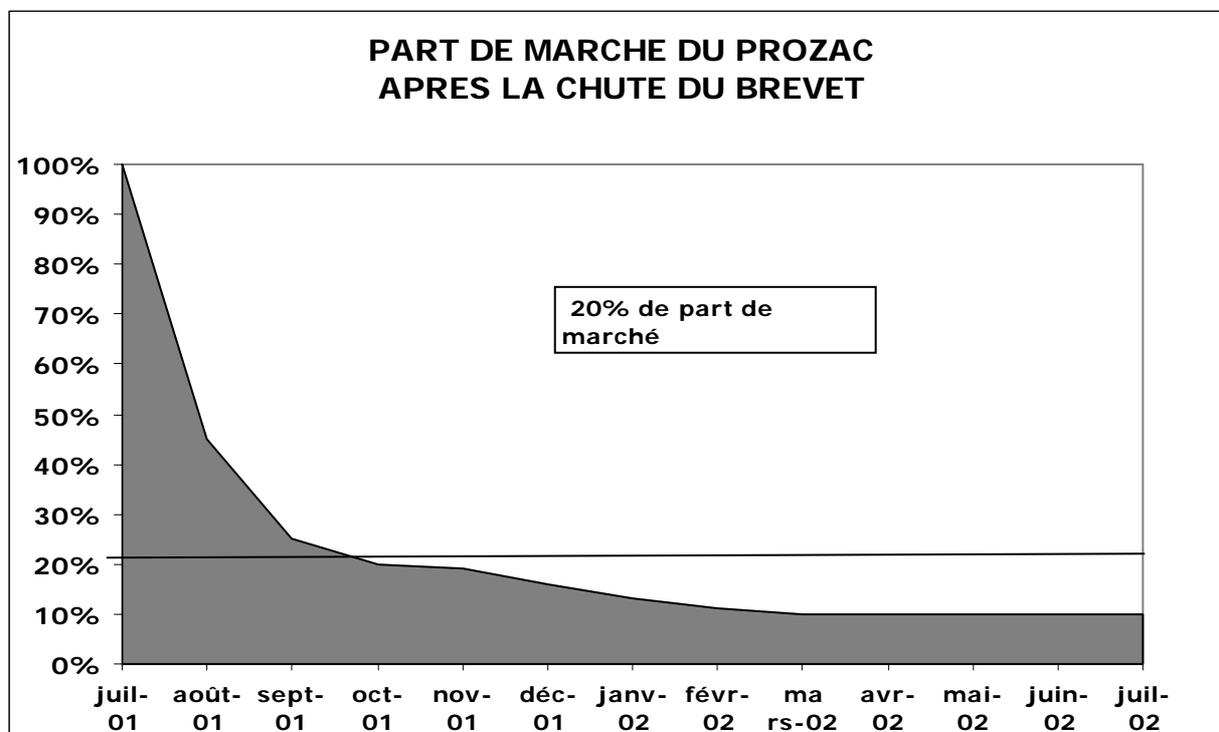
- les firmes américaines : Pfizer, Merck, Johnson & Johnson, BMS, Abbott, Wyeth, Lilly
- les firmes européennes : GlaxoSmithkline, Novartis, AstraZeneca, Sanofi-aventis, Roche.

Ces douze groupes représentent un peu plus de la moitié du marché pharmaceutique (53,6%). Ce sont des « global players » qui poursuivent une stratégie de développement mondial en centrant jusqu'à présent leurs activités dans les pays industrialisés.

## 1 - Faire face aux problèmes actuels

Ces prochaines années pourraient marquer une rupture dans la croissance des groupes pharmaceutiques. En effet, des difficultés surgissent :

- La perte de la protection des brevets de plusieurs blockbusters<sup>19</sup>, dont la marge est importante puisqu'elle est estimée à 80 % en fin de cycle de vie<sup>20</sup>. Sans protection de ses brevets, la molécule est concurrencée par des génériques et perd aussitôt des parts de marché.



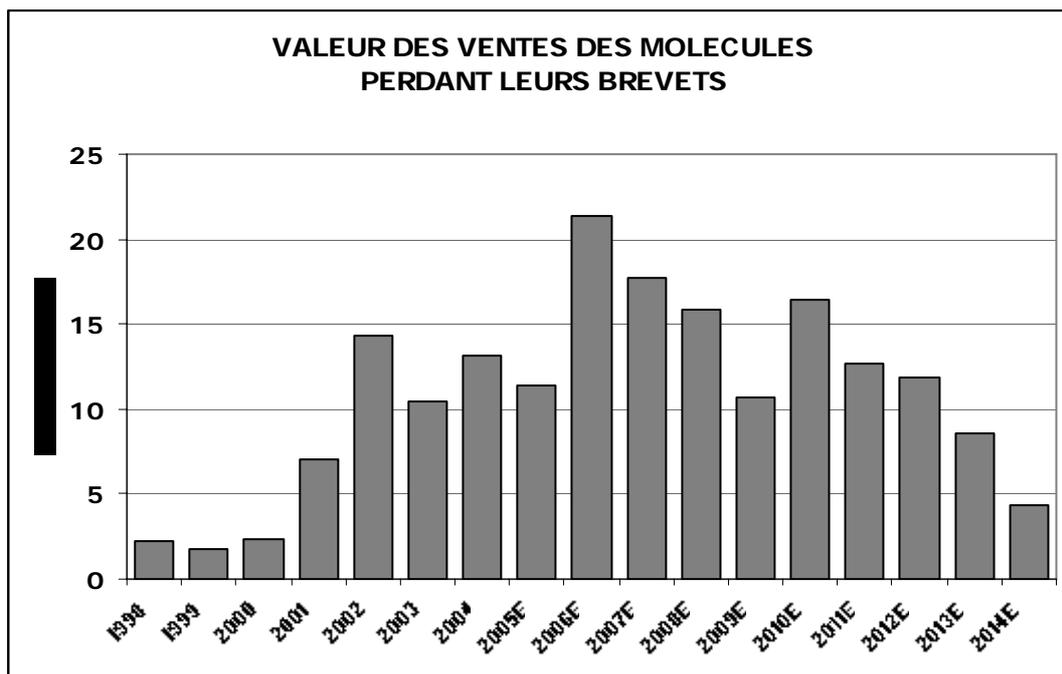
Source: IMS Data, Deutsche Bank. Scrip.

D'après Merrill Lynch<sup>21</sup>, les produits perdant la protection de leur brevet représenteraient la somme de 131 milliards de dollars entre 2005-2014, dont 42% seraient soumis à la compétition des génériques entre 2006 et 2008, l'année 2006 représentant un pic.

<sup>19</sup> Un blockbuster est une molécule dont la vente s'élève à plus d'un milliard d'euros.

<sup>20</sup> Eurostaf – Les groupes mondiaux de la pharmacie – Volume 2 Le marché pharmaceutique mondial p. 47

<sup>21</sup> Merrill Lynch – Speciality Pharmaceuticals – 1 February 2005



Source: FDA Orange Book, SEC Filing, IMS Health, USPTO & Merrill Lynch.

Elles doivent affronter la concurrence exercée par la montée des génériques facilitée par les restrictions budgétaires imposées par les organismes payeurs. Le princeps est alors directement concurrencé par les génériques, vendus en moyenne 30 % moins cher. En conséquence, les fabricants de génériques prennent des parts sur ce même marché.

- **Les prix des médicaments éthiques sont négociés âprement**, il en est de même de la révision des prix des médicaments éthiques. Aux Etats-Unis, il est attendu que l'augmentation des prix se situe aux environs de 5 % en 2005-2006 et à quelques pour cent seulement après 2006, alors qu'elle se situait entre 5% et 9% durant la période 2002-2004. Pfizer peut être pris comme exemple : ses prix ont augmenté de 7% en 2003, 6% en 2004 et 5% en 2005.

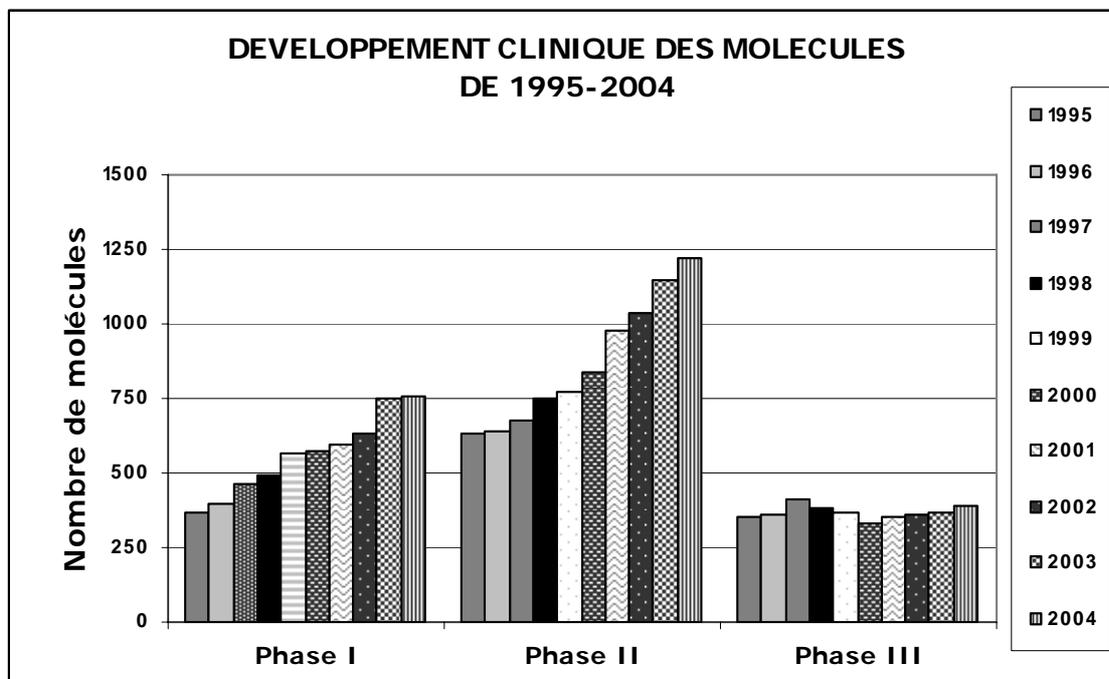
Dans de nombreux pays européens, une baisse des prix a été imposée aux médicaments en 2004. Et de nouvelles baisses sont à l'ordre du jour en 2005 (de l'ordre de 7 % en moyenne au Royaume-Uni et de 6 % en Allemagne).<sup>22</sup>

De plus, le marché « gris » sur Internet a commencé à influencer à la baisse la fixation des prix des grandes compagnies pharmaceutiques.

A cela s'ajoute les attaques « prématurées » des brevets par les génériqueurs. Ainsi la société Rambaxy (Inde) attaque les brevets de Pfizer sur le Lipitor. Protégé jusqu'en 2009 et 2011, l'anticholestérol pourrait voir arriver sur le marché un concurrent générique avant l'expiration du brevet.

<sup>22</sup> Cf. Ian Schofield – Europe's price squeeze continues – Script Magazine – Février 2005.

- La recherche et développement connaissent une moindre productivité. L'arrêt du développement d'une molécule pour inefficacité dans l'indication visée au vu de résultats cliniques décevants ou pour des effets secondaires importants arrive plus fréquemment par suite d'une exigence plus forte pour diminuer les risques sur la santé. Le taux d'attrition<sup>23</sup> continue d'augmenter comme l'indique le tableau ci-dessous. Moins de la moitié des molécules en phase II passe en phase III.



Source : Pharmaprojects 2004 dans Scrip magazine

Cependant les prévisions de mise sur le marché de molécules pour 2005-07 semblent plus prometteuses, d'après SG Cowen & Co, après avoir connu une baisse continue depuis 1999<sup>24</sup>.

Une explication est aussi l'investissement des entreprises dans une même aire thérapeutique avec une technique d'approche similaire. Entre 1970 et 2000, le temps durant lequel un produit innovant n'a pas de concurrent décroît de quatre mois chaque année. Aujourd'hui, une nouvelle molécule et sa concurrente sont lancées en même temps ou à quelques mois d'intervalle<sup>25</sup>.

- Les contraintes réglementaires se renforcent : de la recherche à la commercialisation, toutes les étapes de la vie d'un médicament sont fortement réglementées. L'encadrement des essais cliniques est de plus en plus contraignant pour les laboratoires pharmaceutiques. Pendant la période de commercialisation de la molécule, le produit continue d'être soumis au contrôle des agences d'enregistrement et de sécurité sanitaire. Les systèmes de pharmacovigilance permettent de vérifier la qualité et la sécurité d'utilisation

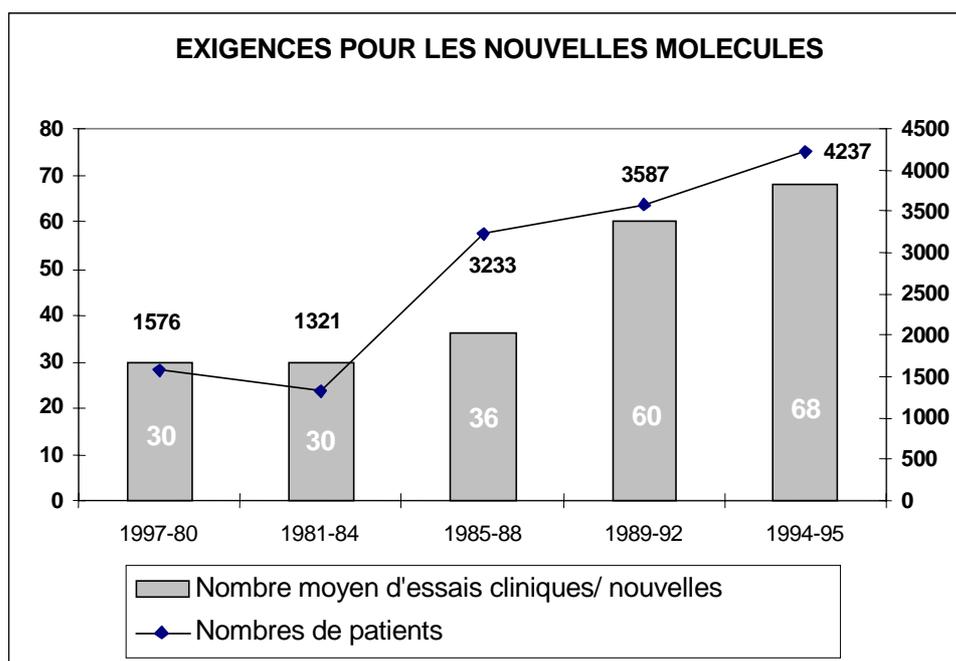
<sup>23</sup> Taux d'échec des molécules n'ayant pas été développées par suite de leurs effets secondaires. Voir aussi le rapport Masson (2004)

<sup>24</sup> Le nombre de molécules approuvées par la FDA est passé de 35 en 1999, à 17 en 2002 et 21 en 2003. Par contre, le nombre de molécules dans les pipe-lines sont en constante augmentation. SG Cowen & Co ; Pharmaceutical Industry Pulse – mars 2005.

<sup>25</sup> Scrip magazine : Pharma's mid-life crisis .Septembre 2004.

des médicaments<sup>26</sup>. Les agences d'enregistrement ont des exigences de plus en plus importantes et demandent des essais sur un nombre de plus en plus grand de patients. Le développement clinique d'une molécule vendue dans les pays industrialisés fait appel à plus de 10.000 personnes.

- Dans ces conditions, la recherche et développement deviennent plus onéreux. Le coût de développement d'une molécule a augmenté en passant de 190 millions de dollars en 1991 à plus de 900 millions en 2001. L'augmentation vient surtout des essais cliniques et du nombre de patients nécessaires dans les essais par l'alourdissement des réglementations.



NDA : New Drug Application, concerne tout produit.  
Source : Scrip Magazine

Cette contrainte financière limite le nombre de molécules et le nombre de compagnies capables de développer une molécule au niveau international.

- **La responsabilité du produit et les éventuelles suites judiciaires prennent de l'ampleur.** Les retraits de médicaments tels que Baycol / Chostat de Bayer en 2002, Vioxx de Merck & Co en 2004 et leurs conséquences sur la valorisation du secteur, conduisent les groupes pharmaceutiques à s'organiser en introduisant ce risque. L'ensemble de ces contraintes représente une menace directe sur la rentabilité des groupes pharmaceutiques.

L'internationalisation est alors une des réponses stratégiques pour soutenir leur activité et financer leur recherche et développement, pilier de leur croissance future.

<sup>26</sup> En France, il a été amélioré récemment par des dispositifs d'alerte (Société Céfralis).

## 2 - L'activité à l'international

Le tableau ci-dessous donne une indication de la répartition géographique du chiffre d'affaires des deux groupes.

On constate que les sociétés européennes sont plus internationalisées que celles américaines. En effet, ces dernières ont été longtemps ancrées sur leur marché domestique, qui représente le premier marché mondial et le plus profitable. Elles ont donc démarré leur internationalisation plus tardivement. A l'opposé, les sociétés européennes ont cherché rapidement à s'implanter aux Etats-Unis pour les mêmes raisons : un marché important, une innovation payée plus cher.

Néanmoins, les sociétés américaines commencent à voir leur rentabilité baisser sur le marché américain, tout en restant encore très intéressante. On lit d'ailleurs, dans certains rapports d'activité, le montant des rabais octroyés aux différentes instances américaines et qui se chiffre à plusieurs centaines de millions de dollars, voire à plusieurs milliards<sup>26</sup>. De plus, la croissance du chiffre d'affaires des leaders exige d'avoir aujourd'hui un marché plus large.

Dans le cadre de cette mondialisation, comment la compagnie pharmaceutique va-t-elle organiser sa recherche et sa production ?

La chaîne du médicament comporte plusieurs étapes regroupées en cinq principales :

- la recherche :
  - la découverte du médicament et son développement,
- la fabrication :
  - la production du principe actif,
  - la formulation du médicament,
  - le conditionnement,
  - et la commercialisation.

Une entreprise pharmaceutique globale comprend en général plusieurs pôles bien distincts (recherche et développement, production, marketing, commercialisation et distribution), dont les logiques de localisation sont très différentes. Ces pôles occupent des poids relatifs différents.

---

<sup>26</sup> Un exemple avec Bristol-Myers Squibb, dont le total des « ajustements » s'élève à 4,5 milliards de dollars en 2004. Rapport annuel 2004 – p. 35.

## REPARTITION GEOGRAPHIQUE DU CHIFFRE D'AFFAIRES

	Union européenne	Allemagne	France	Italie	Pays-Bas	Royaume-Uni	Canada	Etats-Unis	Amérique Latine	Japon	Asie / Océanie hors Japon	Reste du monde
<b>Sociétés européennes</b>												
- Astra Zeneca	36 %	5 %	7 %	5 %	-	3 %	4 %	45 %	2 %	7 %	5 %	1 %
- GlaxoSmithKline	30 %	3 %	6 %	4 %	-	4 %	2 %	49 %	3 %	5 %	7 %	4 %
- Novartis	30 %	6 %	6 %	-	-	4 %	-	40 %	-	9 %		21 %
- Roche	37 % (1)	-	2 %	-	-	-	-	35 % (2)	6 %	12 %	5 %	11 %
- Sanofi-Aventis	43 %	-	-	-	-	-	-	35 %	-	-	-	22 %
<b>Sociétés américaines</b>												
- Abbott	-	4 %	3 %	4 %	4 %	-	3 %	57 %	-	5 %	-	20 %
- BMS	-	4 %	7 %	2 %	-	2 %	3 %	55 %	8 %	4 %	4 %	10 %
- J&J	23 %	-	-	-	-	-	7 % (4)	48 %	-	-	12 % (3)	10 %
- Lilly	26 %	3 %	4 %	2 %	-	5 %	2 %	55 %	3 %	4 %	3 %	14 %
- Merck & Co.	24 % (5)	3 %	3 %	3 %	-	3 %	-	59 %	1 %	7 %	2 %	7 %
- Pfizer		4 %	4 %	4 %		4 %	2 %	56 %	4 %	6 %	3 %	25 %
- Wyeth	37 %	4 %	4 %	-	-	7 %	-	59 %	2 %	3 %	4 %	8 %

- (1) Europe.  
(2) Amérique du Nord  
(3) Afrique, Asie, Pacifique  
(4) Hémisphère Ouest excluant les Etats-Unis  
(5) Europe, Moyen Orient, Afrique

### 3 - La recherche

La concurrence entre les médicaments est une concurrence par l'innovation, clé du profit de demain, aussi la recherche est-elle un pilier de cette industrie et représente des budgets conséquents.

Les douze premiers leaders mondiaux ont dépensé 36,6 milliards d'euros en R&D en 2004, soit 13,6% de leur chiffre d'affaires.

BUDGET DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT		
En millions € (1)		
SOCIETES	R&D	R&D / CA
- Pfizer	5.642	14,6 %
- GlaxoSmithKline	4.008	13,9 %
- Sanofi-aventis	3.961	15,6 %
- Johnson & Johnson	3.820	11 %
- AstraZeneca	3.803	17,8 %
- Roche	3.294	16,3 %
- Novartis	3.089	15 %
- Merck & Co.	2.944	17 %
- Lilly	1.976	19,4 %
- Wyeth	1.806	7 %
- Abbott	1.246	8,6 %
- Bristol-Myers Squibb	1.036	7,3 %
Total	36.625	

(1) Cours des changes en 2004 : 1 US \$ = 1,135 CHF = 0,734 € = 0,52 £ anglaise.

Source : Rapports annuels.

Pour maintenir leur rentabilité, les sociétés pharmaceutiques devront dans l'avenir générer un chiffre d'affaires par la mise sur le marché de nouvelles molécules représentant de « vraies innovations », donc de ne plus fabriquer de « me-too<sup>27</sup> ». Il faudrait mettre sur le marché 2 à 3 nouvelles molécules par an, ce qui représente une mission impossible par la moindre rentabilité actuelle de la recherche. Une solution serait que la recherche & développement soit moins chère, tout en étant innovatrice.

Dans le domaine de la recherche, deux étapes sont à distinguer :

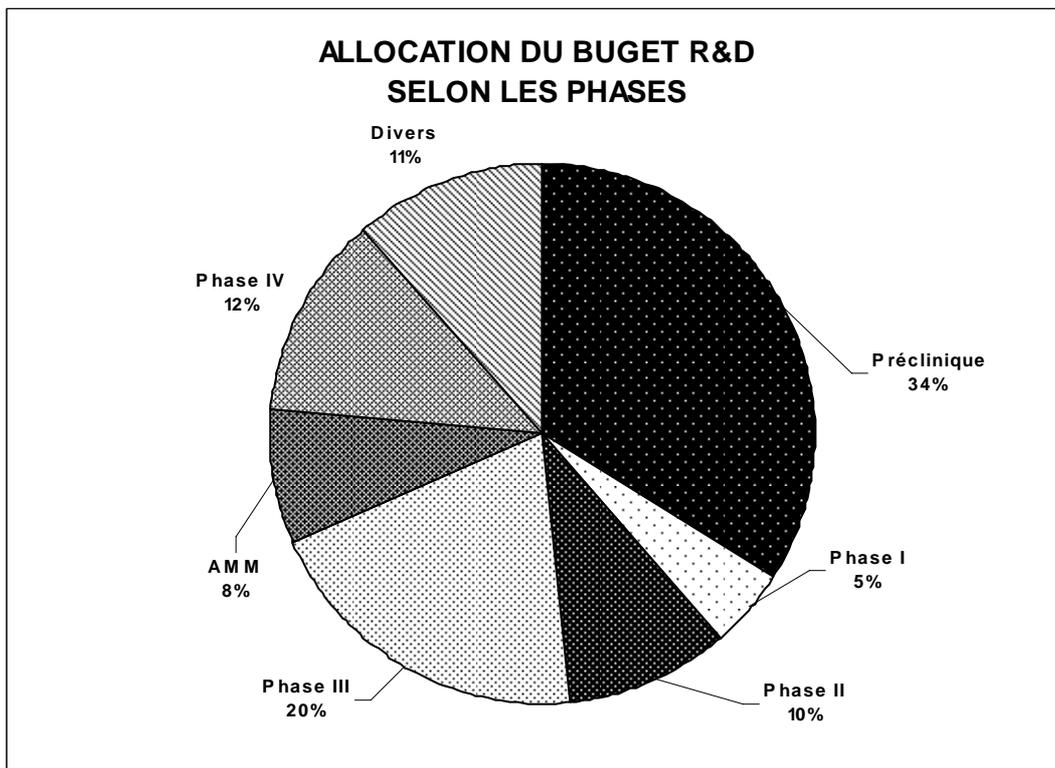
- la phase recherche
- et celle du développement.

<sup>27</sup>) Les Me-Toos sont des molécules nouvelles ayant une structure chimique connue et ne présentant aucune amélioration thérapeutique par rapport aux molécules existantes.

L'objectif de la recherche est de fabriquer des molécules ou d'isoler des protéines et de les tester. Le volet recherche va jusqu'à l'administration de la substance à l'homme.

La molécule retenue passe ensuite en phase de développement. Cette phase de développement vise à passer d'une molécule étudiée en laboratoire à une « spécialité pharmaceutique » qui fera, en général, l'objet d'une prescription médicale et sera consommée par le patient.

Le coût d'une nouvelle molécule mise sur le marché se situe aux alentours de 900 millions d'euros.



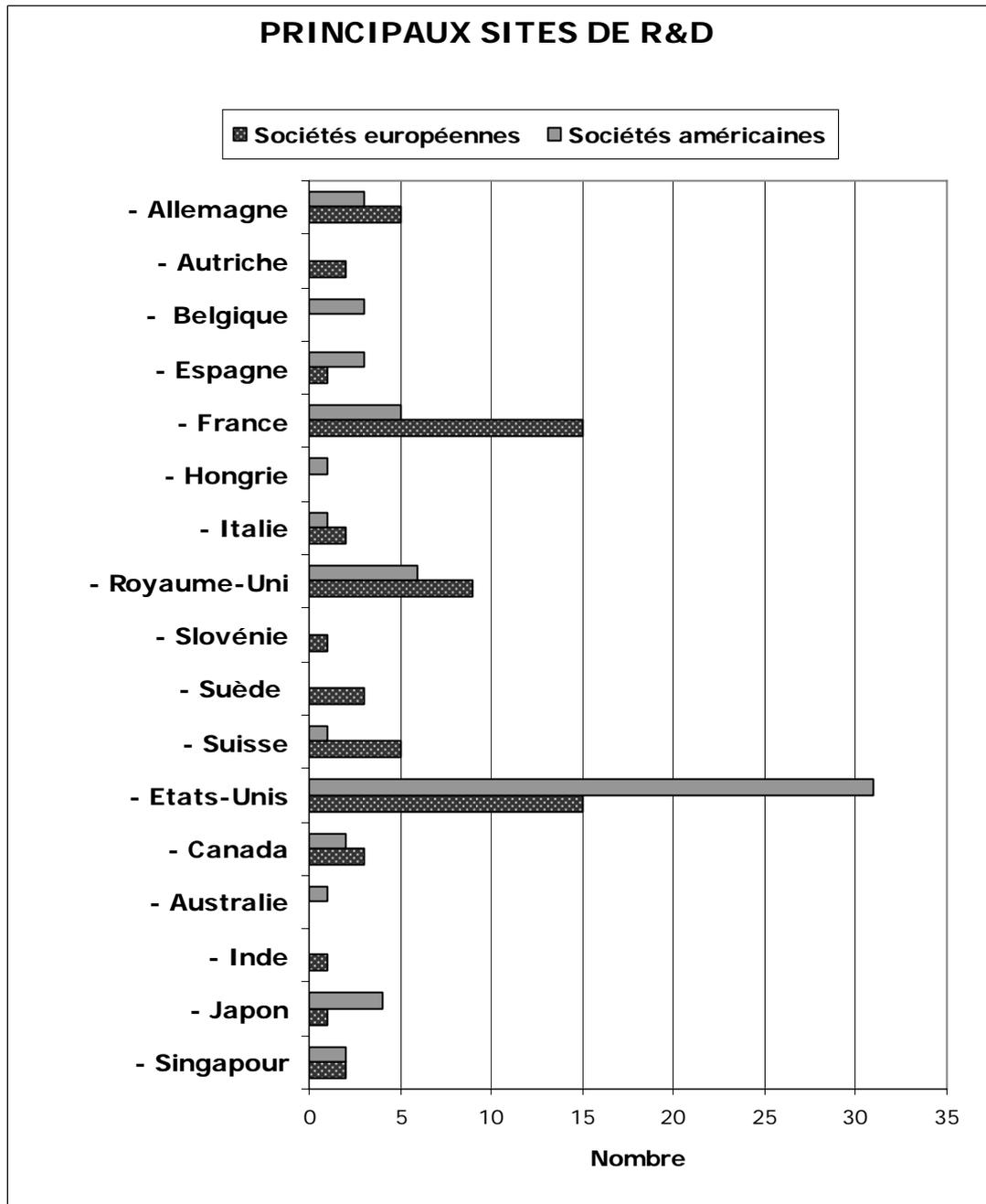
Source : Pharmaceutical Research and manufacturers of America, PhRMA

### 3.1 - La phase de recherche

Les principaux centres de recherche fondamentale sont capables d'assumer un rôle mondial au sein des réseaux d'innovation des multinationales.

Concernant les produits éthiques, la recherche se fait principalement aux Etats-Unis, en France et au Royaume-Uni et dans les pays de la maison mère. Néanmoins, il est constaté une prépondérance des Etats-Unis due à l'excellence des ressources scientifiques, elle s'explique aussi par l'existence d'un environnement favorable pour la recherche : compétence scientifique, tissu de start-ups, qui facilitent le transfert technologique, l'effet d'agglomération de pôles de compétence (clusters), le financement risqué plus développé (capital-risque). Les centres de recherche d'une entreprise sont en contact entre eux, d'où l'importance d'un maillage adéquat et un environnement scientifique et stimulant.

Le tableau ci-dessous localise les pays d'accueil de l'ensemble des principaux centres de recherche et développement des sociétés étudiées, d'après les données communiquées par compagnies pharmaceutiques.



Source : d'après données des compagnies pharmaceutiques.

L'établissement des centres de recherche dépend des politiques de science et de développement d'un pays, mais, aussi, la recherche ne s'effectue dans un pays que si son marché est important et solvable, ce qui explique le rôle joué par la France, l'Allemagne par rapport à d'autres pays industrialisés aussi compétents dans le domaine de la recherche.

Néanmoins, ce tableau n'est qu'une photographie de l'état des lieux en 2004. Il ne retrace pas l'historique : ainsi, les sites de Singapour sont récents et n'existaient pas quelques années auparavant. De même, entre l'Europe et les Etats-Unis, le nombre d'implantations devait être plus favorable à l'Europe dans les années passées. On sait que des centres de recherche émigrent actuellement vers les Etats-Unis ou vers l'Asie pour être proches des marchés importants.

Dans le graphique, certains pays n'ont qu'un centre de recherche. L'explication est l'acquisition d'une société : exemple, Novartis a un centre en Slovénie suite à l'acquisition du génériqueur Lek. De même, on constate la faiblesse du nombre de centres de recherche en Inde, suite au non-respect du droit des brevets.

En tout état de cause, les leaders mondiaux ont plusieurs centres de recherche à travers le monde permettant une globalisation de leur recherche, mais dans le cadre de la rationalisation des sites de recherche, de la volonté d'accroître la performance et être proche des marchés importants, certaines zones attirent plus les investissements.

### 3.2 - Les essais cliniques

Le développement clinique fait partie des activités stratégiques de l'entreprise. Il est le passage obligé pour l'évaluation de l'innovation thérapeutique.

Le coût du développement (essais cliniques) a le plus augmenté du fait des exigences croissantes des autorités d'enregistrement qui font porter les tests sur un nombre de plus en plus important de patients. Le coût de développement a augmenté pour passer de 190 millions de dollars en 1991 à 900 millions de dollars en 2001.

Ils peuvent être effectués dans les pays où l'entreprise n'a pas d'unité de recherche, ils sont même réalisés dans plusieurs zones géographiques afin de prendre en compte les caractéristiques de diverses populations.

Les sommes mises en jeu ne sont pas sans importance.

Les essais cliniques (phases précliniques, I, II, III) représentent environ les deux tiers du total des dépenses de R&D, soit 24,5 milliards € concernant les douze leaders mondiaux, un tiers est sous-traité à l'extérieur, cela représente donc une somme de 8 milliards €, une manne non négligeable pour les universités et les CRO (Contract Research Organisations).

Ils doivent être réalisés selon les Bonnes Pratiques Cliniques, qui représentent un ensemble de dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et la constitution du rapport d'un essai clinique, afin de garantir la crédibilité des données, que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui le concernent, soient protégés.

### Les essais cliniques

Les essais cliniques sont des études médicales organisées pour tester les effets d'un nouveau médicament ou d'un médicament déjà existant.

Les objectifs :

- s'assurer de l'innocuité et la tolérance,
- étudier l'efficacité d'un médicament.

Le médecin responsable de l'étude est chargé d'expliquer le protocole et de recueillir le « consentement éclairé » des participants.

Le protocole est le document décrivant la justification, les objectifs et les méthodes d'analyse des résultats de l'essai clinique. Les conditions dans lesquelles l'essai est réalisé et géré y sont décrites de façon précise. A chaque phase, correspond un protocole.

### Les différentes phases d'un essai clinique

En général, les essais cliniques sont réalisés en trois phases. Lorsque la molécule est déjà connue dans une autre indication thérapeutique, on passe directement aux essais de phase II.

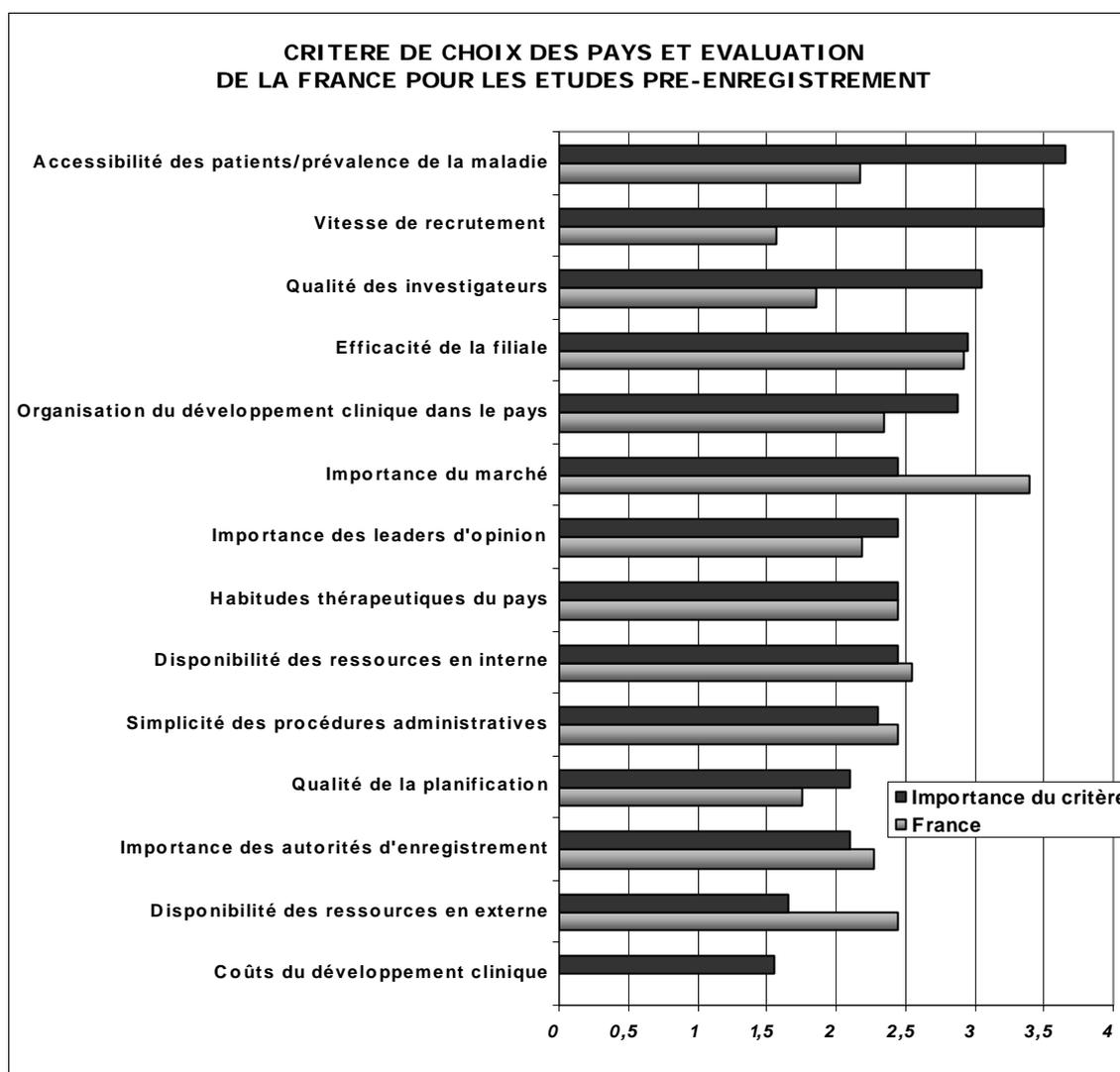
	Objectif	Durée	Nombre de volontaires	Résultat
Phase I	. Sécurité du médicament . Connaissance de sa pharmacocinétique (son devenir dans le corps humain)	Quelques jours à quel-ques mois.	Petit nombre de volontaires sains.	70 % des médicaments expérimentés franchissent le cap des essais de phase I.
Phase II	. Efficacité du produit . Déterminer la posologie optimale.	Quelques mois à 2 ans.	Petit groupe homogène de patients atteints de la maladie (10 à 40 malades).	Un tiers des substances testées franchissent le cap des essais de phase I et II.
Phase III	. Etudier le rapport bénéfice / risque du médicament.	1 ou plusieurs années.	Plusieurs centaines de malades.	70 à 90 % des médicaments entrant en essais de phase III sont retenus comme candidats à une demande d'AMM.
Phase IV (post-marketing)	. Affiner la connaissance du médicament. . Comparaison du médicament avec d'autres produits déjà sur le marché. . Evaluer les effets à long terme sur la qualité de vie du patient. . Déterminer la relation coût-efficacité du traitement par rapport aux autres.	Ces études ne sont jamais closes et permettent au laboratoire pharmaceutique d'argumenter la révision de l'AMM tous les 5 ans.		

Source : d'après Orpha-net.

Les critères prépondérants dans le choix des pays sont principalement l'accessibilité des patients, la prévalence de la maladie, la vitesse de recrutement, la

qualité des investigateurs, l'efficacité de la filiale et l'organisation du développement clinique dans le pays

L'intérêt des entreprises est que les expérimentations soient conduites dans des délais les plus courts sur un grand nombre de patients. Il faut en premier lieu que les procédures d'autorisation administratives d'essais cliniques soient rapides. Or, elles varient d'un pays à l'autre.



Source : Société Française de Pharmacologie

Faisant suite à la nouvelle directive européenne, il faut compter 15 jours pour obtenir l'autorisation administrative en Angleterre, en Suède, en Hollande, en France 60 jours, ce délai supérieur est peut-être dû à une autre gestion du risque ou principe de précaution différent. Cela peut expliquer la diminution du nombre d'essais cliniques : selon l'AFSSAP, de 1998 à 2002, le nombre d'essais cliniques réalisés en France a reculé de 17 %.

Puis le recrutement de patients et des médecins investigateurs doit s'effectuer rapidement et aux meilleurs coûts. Cela suppose que les structures hospitalières soient sensibles et ouvertes à ces essais. En France, les CHU ont une mission de service public et sont en moyenne moins réceptifs que les Américains à cette demande, où les grandes cliniques ont monté des services d'essais cliniques.

Il existe bien en France des Centres d'Investigation Clinique (CIC), créés en partenariat entre l'INSERM et les hôpitaux, qui sont un bon exemple de réalisation de projets dans un environnement scientifique et logistique, mais il n'en existe que deux en France. Mis à part cette tentative, cela nécessiterait des structures d'accueil pour la pharmacologie clinique, la possibilité de créer des sociétés d'économie mixte avec des CRO (Contract Research Organisation).

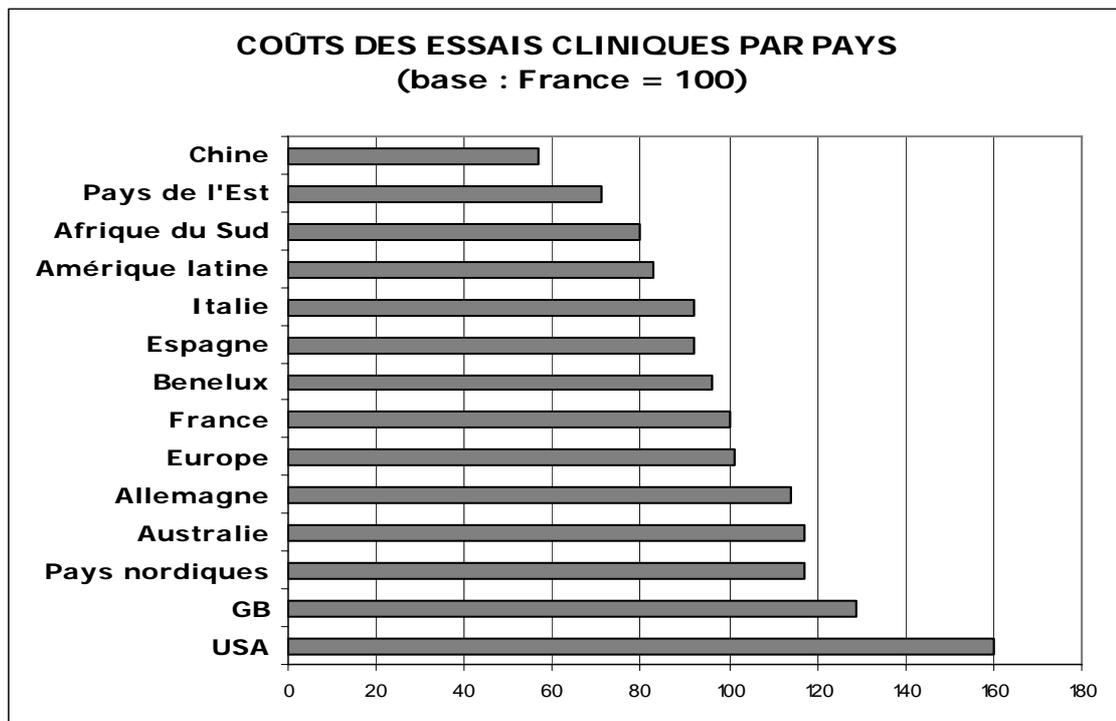
Car les essais cliniques ont également une fonction de pré marketing auprès des professions médicales. Que des médecins aient pu juger par eux-mêmes de l'efficacité d'une molécule est toujours positif dans l'optique de la commercialisation (cf. l'importance des leaders d'opinion).

La place de la France est reconnue, elle est même mondialement connue, par exemple, dans la recherche contre le SIDA, le cancer. Abbott étant très impliqué dans cet axe thérapeutique, le directeur médical international est situé à Paris et est en relation avec le Global Product R & D situé à Chicago. Roche a une recherche importante en oncologie, et la place de la France est importante : elle représente 10 % des recrutements dans le monde concernant les études pivot. Chez BMS, 50 % des patients sont Français concernant les tests en oncologie. Or, dans le domaine cancéreux, la compétence de la France est reconnue et le niveau de traitement y est élevé (par opposition au Royaume-Uni). Donc la France a des avantages dans certaines classes thérapeutiques.

L'avantage des essais cliniques réalisés dans un pays est, semble-t-il, que le produit soit mis sur le marché plus rapidement.

Dans le choix du pays, d'autres éléments peuvent rentrer en ligne de compte. Un exemple est la disponibilité des infrastructures hospitalières: le nombre de patients ayant accès à un scanner est plus important en Chine qu'en Angleterre.

Le coût n'est donc pas la seule variable, bien que ce soit une donnée importante prise en compte.



D'après une enquête réalisée entre mars et mai 2002 auprès de vingt laboratoires pharmaceutiques représentant 66% du marché français.

Source : LEEM

Néanmoins, dans la concurrence internationale, la France est mal classée pour la vitesse de recrutement.

Les Etats-Unis sont numéro un pour l'importance du marché, l'importance des autorités d'enregistrement et des leaders d'opinion, pour l'accessibilité des patients et la disponibilité des ressources.

L'environnement hautement concurrentiel de la recherche clinique conduit aujourd'hui à la délocalisation de certaines tâches.

Les pays émergents prennent en partie la relève par les avantages qu'ils offrent : le recrutement des patients y est très rapide car ils sont très demandeurs de produits pharmaceutiques et les coûts sont moindres. Un exemple est les pays de l'Europe de l'Est. Avec une population importante de patients et l'accès facile aux principales villes européennes, l'Europe centrale et de l'Est représente une destination intéressante pour les essais cliniques. Si la procédure administrative dans ces pays n'est pas toujours évidente, il existe de nombreux centres dont les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) sont reconnus par des experts internationaux, comme la FDA. Les investigateurs ont une très bonne formation scientifique et sont informés des dernières performances en Europe de l'Ouest.

Les deux principaux avantages que vont trouver les entreprises sont : la rapidité de recrutement de patients qui est une variable importante du coût. Le gain d'heures opérationnelles serait de l'ordre de 26 % pour les pays de l'Europe centrale et de l'Est<sup>28</sup>.

La Pologne est la première destination, suivi de la République Tchèque, puis de la Hongrie. Les sites sont notés comme « excellents » d'après Thomson Center Watch/iGATE clinical Research International. Dans ces pays, ce marché est d'ailleurs en train d'exploser, d'autres s'ouvrent aussi : la Bulgarie, l'Ukraine, la Roumanie et la Croatie.

En définitive, les centres de recherche sont principalement situés aux Etats-Unis et dans le pays de la nationalité du groupe. Quant aux unités de développement cliniques, elles se situaient là où sont les principaux marchés, mais la tendance à réduire les coûts devenus prohibitifs de la recherche engendre un déplacement vers l'Europe de l'Est, pour l'instant. L'objectif de l'organisation de la R&D est d'optimiser le développement des nouveaux produits du groupe afin d'obtenir leur enregistrement le plus rapidement possible sur les principaux marchés. (Etats-Unis, Europe, le Japon ayant des règles différentes).

En tout état de cause, la recherche dépend de plusieurs facteurs :

- Les politiques de science et de développement d'un pays. Elles construiront l'avantage comparatif international.

- La recherche ne s'effectuera dans un pays que s'il y a un marché solvable.

---

<sup>28</sup> Andy Richardson, Peter A.S. Motteram : Clinical Trials in CEE : Harnessing the potential. 1<sup>er</sup> sept 2004 – <http://www.actmagazine>

## 4 - La chaîne de production

La production se divise en trois étapes :

1° - la production du principe actif.

2° - la formulation du médicament.

3° - le conditionnement est en général réalisé dans la même unité que celle de la formulation du médicament.

La fabrication est identique pour les médicaments éthiques, les génériques ou les OTC.

### 4.1 - La production du principe actif

La première étape de la fabrication est la production du principe actif (« bulk »).

La substance active<sup>29</sup> est produite dans des centres de fabrication spécialisée<sup>30</sup>. La matière première travaillée produit des réactions chimiques pour former la molécule caractéristique d'un médicament. Les molécules demandaient autrefois trois ou quatre réactions chimiques, aujourd'hui une vingtaine d'étapes n'est pas rare. Certaines demandent même un nombre plus important ; exemple, la fabrication du Fuseon, contre le sida, exige l'introduction de trente-six acides aminés<sup>31</sup>. Pour fabriquer de l'insuline, par exemple, vingt quatre opérations différentes sont nécessaires. La majorité des produits sont sous forme de poudre, laquelle est mise en caisse et sont destinés vers les unités de formulation.

Ces usines mettent en jeu des processus de fabrication modernes qui demandent d'importants investissements et exigent une main-d'œuvre et des infrastructures de qualité. Ces centres ont naturellement une envergure internationale. Ils respectent les « Bonnes Pratiques de Fabrication » (BPF<sup>32</sup>) conformément aux recommandations internationales exigées notamment par l'Afssaps<sup>33</sup> pour la France, la FDA pour les Etats-Unis. Ces usines produisent une gamme limitée de produits.

Une grande évolution se produit aujourd'hui. De nombreuses molécules nouvelles (anticorps monoclonaux) ou des molécules déjà commercialisées (les taxanes) représentent un très petit tonnage de matière première. Les nouvelles usines représentent des investissements importants, mais produisent des petites quantités : quelques kilos ou quelques dizaines de kilos par lot de fabrication.

<sup>29</sup> ) Active Pharmaceutical Ingredient.

<sup>30</sup> ) bulk manufacturing facilities.

<sup>31</sup> ) Cette molécule est utilisée en complément à des trithérapies. Le coût du traitement est évidemment élevé : 1.500 \$ / mois.

<sup>32</sup> ) Good Manufacturing Practice (GMP) aux Etats-Unis.

<sup>33</sup> ) L'AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, FDA Food and Drug Administration, est l'organisme américain chargé notamment de contrôler les installations.

## LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

La fabrication de médicaments doit se faire selon les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) (5), qui représentent l'assurance qualité adaptée à la production médicale.

En France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est chargée notamment de contrôler l'activité pharmaceutique : la production, le contrôle de qualité, la distribution des médicaments.

La production pharmaceutique est encadrée par des documents regroupés sous l'appellation « Standard Operating Procedure » (SOP).

Les documents que doivent produire le fabricant sont notamment :

- les « cahiers de route » des machines,
- le dossier des lots du médicament (« batch ») où sont rassemblés les certificats des contrôles intermédiaires,
- puis vient « la libération » : le pharmacien de la société examine tous les dossiers du lot et certifie les BPF et la mise sur le marché. Ces certificats sont valables pour 3 ans.

Sur le marché européen, existe la même exigence, donc au niveau de l'Union Européenne, l'inspection des sites est européenne. Chaque Etat-membre est chargé de contrôler les unités pharmaceutiques sur son sol. Si l'Afssaps souhaite avoir des informations sur une production dans un Etat-membre, un inspecteur de cet Etat sera chargé du contrôle pour le communiquer ensuite à l'Afssaps.

Les inspecteurs des dix nouveaux entrants dans l'Union Européenne sont, depuis le 1<sup>er</sup> mai 2004, des homologues qui réalisent les inspections de la production et des essais cliniques dans leur pays respectifs - ce qui représente actuellement une préoccupation par manque d'experts, compétents et indépendants.

L'Afssaps peut également réaliser des inspections hors de la France : douze l'ont été en 2004, notamment en Inde et en Afrique du Sud.

Il existe différentes BPF - GMP aux Etats-Unis (Good Manufacturing Practice) -- et il n'y a pas de reconnaissance mutuelle. Le référentiel des BPF européennes est quelque peu différent avec les GMP des Etats-Unis, notamment concernant la fabrication de certains produits (les injectables, les médicaments stériles, les radiopharmacies). Un exemple est l'article 5-18 concernant la contamination croisée. Il s'agit de la fabrication dans une même machine de médicaments : des gélules, ensuite d'autres médicaments. Cela nécessite qu'il n'existe aucune trace du premier médicament avant de fabriquer le second. Or un façonnier fabrique une dizaine de produits, d'où la nécessité d'être exigeant sur la façon de procéder. Les BPF sont plus précises que celles américaines. En Europe, la pénicilline doit être fabriquée dans des ateliers particuliers qui lui sont uniquement réservés.

Malgré des BPF exigeantes, des limites existent concernant la sécurité de la qualité des médicaments. Ainsi la fabrication pour l'export n'est pas inspectée par les inspecteurs locaux dans certains pays, comme la Chine. Si c'était le cas, cela dissuaderait certains producteurs peu exigeants sur la qualité. C'est une porte ouverte vers les contrefaçons et les faux médicaments.

En tout état de cause, si les centres de fabrication sont éloignés des donneurs d'ordre, une vigilance accrue est de rigueur, ces derniers auront plus de difficulté à maîtriser son client.

La fabrication du « bulk » nécessite une traçabilité complète pour permettre l'enregistrement du médicament. Elle existe sous forme informatique et sous forme de papier : chaque lot représente plusieurs kilos de papier.<sup>34</sup>

A cet impératif s'ajoutent la sécurité et le traitement des déchets.

Et, afin de permettre une sécurité de l'approvisionnement, le groupe a, en général, au moins deux, si ce n'est trois unités de fabrication de la matière active : une principale et, au moins, un « back up », en cas de problème du premier centre.

Autrefois, ces unités de fabrication étaient localisées dans le pays de la nationalité du groupe. Pour les éthiques, protégés par un brevet, la localisation de ces usines se situe dans un pays respectueux de la propriété industrielle, ce qui exclut nombre de pays émergents. En règle générale, la fabrication du principe actif se fait au sein du groupe, afin d'en garder la maîtrise. Ce travail n'est donc pas sous-traité, sauf éventuellement des parties non stratégiques de la substance. Si la société pharmaceutique sous-traite totalement, ce sont pour des molécules moins importantes dans le portefeuille du groupe ou pour des molécules ayant perdu leur brevet.

Pour Astrazeneca, la matière active des principaux médicaments est fabriquée en Grande-Bretagne et en Suède. En France, est fabriquée la matière active, l'esomeprazole (nexinon), un anti-ulcéreux et le budesonide (matière active du Pulmicort et Symbicort contre l'asthme.

Si la production est compliquée et demande une dizaine de synthèses avant d'arriver à la molécule finale, le centre est alors souvent proche des centres de recherche.

En tout état de cause, la création d'une usine de chimie fine est rare, une tous les dix ans. Et la décision de la localisation du site de production intervient cinq ans avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, ce qui signifie un pari pris sur l'avenir de la molécule qui est encore en développement au moment où la décision est prise. La baisse du nombre de molécules mises sur le marché fait que les sociétés sont plutôt actuellement en sous-capacité de production. Le chiffre de 50 % de leur capacité maximale est même avancé.<sup>35</sup>

Pour la biotechnologie, il ne peut s'agir pour l'instant que de pays à forte valeur ajoutée. Les unités en cours de construction le sont pour l'instant encore en Occident : Wyeth construit une nouvelle unité en Irlande, Roche deux unités en Allemagne et en Suisse. Actuellement, les bio-médicaments bénéficient d'une certaine protection. La notion de génériques est différente pour les bio-médicaments. D'ordinaire, les génériques reçoivent l'autorisation de mise sur le marché d'après leur dossier démontrant que la molécule (chimique) est comparable dans sa composition à l'original. Il n'y a pas de démonstration à faire en terme d'innocuité et d'efficacité, les études du princeps les ayant déjà démontrées. Il n'en est pas de même avec les bio-médicaments. Son générique doit démontrer qu'il est « bio-similaire ». Or, pour les produits du vivant, l'approche de reproduire une copie n'est pas similaire à une molécule chimique. Il existe une variabilité propre au vivant pour chaque souche. Une lignée de cellules ne ressemble pas à une autre.

<sup>34</sup> Un ordre de grandeur des consommations nécessaires à la fabrication d'une tonne de matière active produite est 100 tonnes de produits divers dont l'eau.

<sup>35</sup> Richard Schindler: Manufacturing by numbers. Performance Chemical Europe – April – May 2004.

Des différences intrinsèques conduisent à des variations de tolérance, qui doivent être évaluées. De fabriquer des « bio-similaires » requiert donc une plus grande exigence. Cette avance technologique apporte donc une certaine protection.

Selon Frost & Sullivan, le Royaume-Uni serait le premier marché européen dans la fabrication de la matière active, suivi de l'Allemagne. Les autres pays importants sont la France, la Suisse, l'Italie, l'Espagne. Les médicaments éthiques comptent pour la moitié du total de ce marché en Europe, suivi par le segment des génériques.

Actuellement, le marché européen des substances actives (API) est en sous capacité due à la faiblesse des lancements de nouvelles molécules ou le retrait de molécules ou un certain nombre de retards dans le lancement de nouvelles molécules. En conséquence, les opportunités pour les fabricants d'API sont faibles. La création d'unité de fabrication de matière est dépendante de la recherche. Si la recherche d'un pays n'est pas productive - c'est-à-dire la mise au point de nouvelles molécules - il n'y aura pas d'usines de production de matières premières. Concernant les génériques, une population âgée, la croissance des maladies chroniques, les coûts contenus du système de sécurité sociale, l'expiration des brevets et la faiblesse des pipe-lines contribuent à leur augmentation. Le marché des API pour les génériques a augmenté, mais les fabricants doivent faire face à la concurrence des Indiens et des Chinois.

Aussi, dans le contexte de diminuer les coûts de production, l'Asie semblent représenter des atouts. GlaxoSmithKline fabrique de la matière active à Singapour, le Lovenox de Sanofi-aventis est également partiellement fabriqué à Singapour.

La Chine a déjà une vingtaine d'installations aux normes internationales et l'Inde a plus de soixante unités contrôlées par la FDA, soit un nombre supérieur à certains pays européens comme l'Italie. 10 % des substances actives sont originaires aujourd'hui de l'Inde, qui en dépasse maintenant l'Italie comme producteur de substance active pour les génériques.<sup>36</sup>

Un autre aspect du choix de la localisation est la fiscalité. La marge de l'industrie pharmaceutique se fait sur la matière active et le volume<sup>37</sup>. Ces usines de matières actives dégagent une importante valeur ajoutée, si bien que la localisation peut dépendre de l'imposition des bénéfiques. Pour ces usines, peu importe la proximité d'un important marché étant donné que les coûts de transport du principe actif sont faibles par rapport aux coûts de production. L'émergence de l'Irlande en moins de dix ans tient notamment à une imposition très faible des bénéfiques, Singapour se développe actuellement aussi, en partie, pour des raisons fiscales.

#### 4.2. Les unités de formulation et de conditionnement.

Au stade suivant, des excipients sont ajoutés à la matière active pour qu'elle soit la plus facile à prendre et être assimilée par le métabolisme. La substance active chimique représente 5 % environ du médicament<sup>38</sup>, elle est mélangée avec d'autres substances de base, des substances inertes, exemple l'amidon utilisé comme véhiculant pour le médicament. Cette étape comporte également la galénique, c'est-à-dire le choix de la forme du médicament (pilule, gélule, suppositoires, sachet en poudre ...). La forme

<sup>36</sup> ) Alan Tyler: A fine performance. ECN. 17-23 janvier 2005.

<sup>37</sup> ) Les marchés hospitaliers sont très rentables si la société pharmaceutique a un produit non-substituable et breveté, car il n'y a pas de dépenses de promotion.

<sup>38</sup> ) S'il s'agit d'un produit issu de la biotechnologie, la matière active peut représenter 15 % du médicament.

galénique doit préserver, voire potentialiser le rapport bénéfice / risque du produit et être absorbée confortablement par le patient.

Deux cas se présentent :

- La formulation exige une forte technicité. Deux exemples : BMS a une unité à Agen, spécialisée dans l'effervescence et qui est d'une haute technicité, à des coûts compétitifs. Elle exporte hors de France.

Sur le site de Dunkerque, Astrazeneca fabrique un « turbo haler », dispositif qui permet d'inhaler le principe actif sans gaz. Ce site fournit également les Etats-Unis. L'unité des injectables à Monts (France) fournit le monde entier (une vingtaine de pays) hors les Etats-Unis.

Dans ce cas, il s'agit de chaînes de fabrication uniques qui ont été construites pour cette production. La fabrication de ces sites se fait au cas par cas.

- La formulation ne requiert aucune prouesse technologique. C'est le cas de la mise en forme de comprimés, les presses n'exigent pas un savoir-faire important. La valeur ajoutée y est faible. Le travail peut être effectué dans des pays à bas coûts.

En tout état de cause, lorsque les médicaments sont sous brevets, leur production par petits lots doit être réactive à la demande, ce qui exclut une localisation de la formulation à grande distance des marchés à servir (une localisation en Inde pour desservir le marché européen semble très difficile).

Les unités de formulation comportent souvent le conditionnement des médicaments. Il peut aussi être réalisé dans d'autres centres pour les raisons suivantes : les filiales nationales sont seules à même de répondre aux disparités réglementaires. De plus, il est obligatoire d'avoir ce type d'usine ou de passer par des fabricants locaux si on veut faire desservir des marchés comme le Pakistan, le Vietnam, l'Indonésie, par exemple.

#### 4.3 - La production de génériques

La production de génériques représente 21 % du marché mondial et cette part devrait doubler en volume d'ici à 5 ans.

Les groupes se procurent leurs substances actives auprès d'autres entreprises au prix du marché (exemple : Rhodia fournit du paracétamol). La sous-traitance est confiée à des façonniers quand il y a saturation des charges et quand la valeur ajoutée de la molécule est faible.

Lorsqu'ils peuvent être produits à grande échelle, la barrière de la distance diminue et la production de génériques peut alors se déplacer en Europe de l'Est (la Hongrie et la République Tchèque ont une tradition pharmaceutique et un coût estimé à trois fois moins pour de gros volumes pour desservir directement les grands marchés [Etats-Unis, Europe]) dans des pays d'Asie, comme l'Inde.

A l'opposé des médicaments éthiques, la fabrication des génériques peut être plus facilement localisée dans des pays ayant une technologie moins sophistiquée. Les génériques semblent être le domaine des Indiens (les sociétés Rambaxy, Dr Reddy). Rambaxy fabrique la matière première en Inde. Le conditionnement est fabriqué dans le pays d'accueil. Il est fait appel à des façonniers. Ils suivent la règle des 20-80 : 20 % des produits génèrent 80 % de la marge. Les

généralistes ne s'intéressent donc pas à tous les produits. Les molécules à faible volume ne sont pas prises en compte, ce qui représente d'ailleurs un frein pour les pays en développement ne fabricant pas de médicaments.

On constate cependant que la plupart des grands groupes pharmaceutiques continuent de commercialiser des molécules génériques : Bayer : Adalant (cardiovasculaire), Sanofi-Aventis : Imovar (hypnotique), AstraZeneca : le ténormine (cardiovasculaire). Cela laisse supposer que ces sociétés soient capables de produire des molécules à des prix de revient compétitifs par rapport aux généralistes. La compétitivité des entreprises s'exerce également sur l'amélioration du process. Une approche différente de celle des Chinois ou des Indiens. Les pays occidentaux mesurent ainsi s'ils sont compétitifs.

#### LA COMPLEXITÉ DE L'INTERPRÉTATION DES FLUX COMMERCIAUX

Les flux commerciaux des médicaments s'intensifient. La balance commerciale française (Exportations - Importations) de la pharmacie s'élevait à 553 millions d'euros en 1995 et à 2,9 milliards d'euros en 2004 (en euros courants)\*.

Les échanges s'intensifient d'autant qu'une même molécule suit un parcours sur différents sites dans différents pays avant d'arriver au client final. L'entreprise fera sa recherche aux Etats-Unis, effectuera ses essais cliniques en Europe de l'Est. Le principe actif est ensuite fabriqué dans le pays de la nationalité de la société. Le médicament part ensuite dans une autre usine spécialisée par forme galénique (comprimés, injectables) et est réparti ensuite vers des unités commerciales pour approvisionner le marché local. Un exemple avec le Ketek (molécule de Sanofi-aventis contre le cancer) : la matière active est fabriquée à Neuville (Rhône [France]). Son conditionnement s'effectue à Kansas City qui fournit le monde sauf l'Europe, pour laquelle le conditionnement est réalisé à Scopito en Italie. Il en est de même pour le Taxotère (molécule contre le cancer), dont la matière active est fabriquée à Vitry (France) et son conditionnement à Dagerham (Angleterre)<sup>39</sup>.

La concentration des sites de production des principes actifs se traduit par un accroissement très significatif des échanges mondiaux.<sup>40</sup>

\* Source Douanes

Ainsi, les facteurs de localisation sont spécifiques aux différentes étapes de la fabrication du médicament, en sachant que les investissements importants se font souvent dans le pays de la maison mère ou dans un pays respectueux du droit industriel, ou dans un pays ayant une fiscalité avantageuse (Porto Rico, Irlande, Singapour).

<sup>39</sup> - D'après les rapports annuels et la presse.

<sup>40</sup> - Claire Plateau et Arielle Moreau : L'industrie pharmaceutique sur les chemins difficiles de l'internationalisation. SESSI - n° 174 - Avril 2003.

L'investissement dans une unité de matière active est le plus lourd et c'est ici que se situe la plus forte valeur ajoutée. Plus le produit est sophistiqué, plus l'unité de production sera située dans un pays ayant une expertise scientifique et technologique élevées.

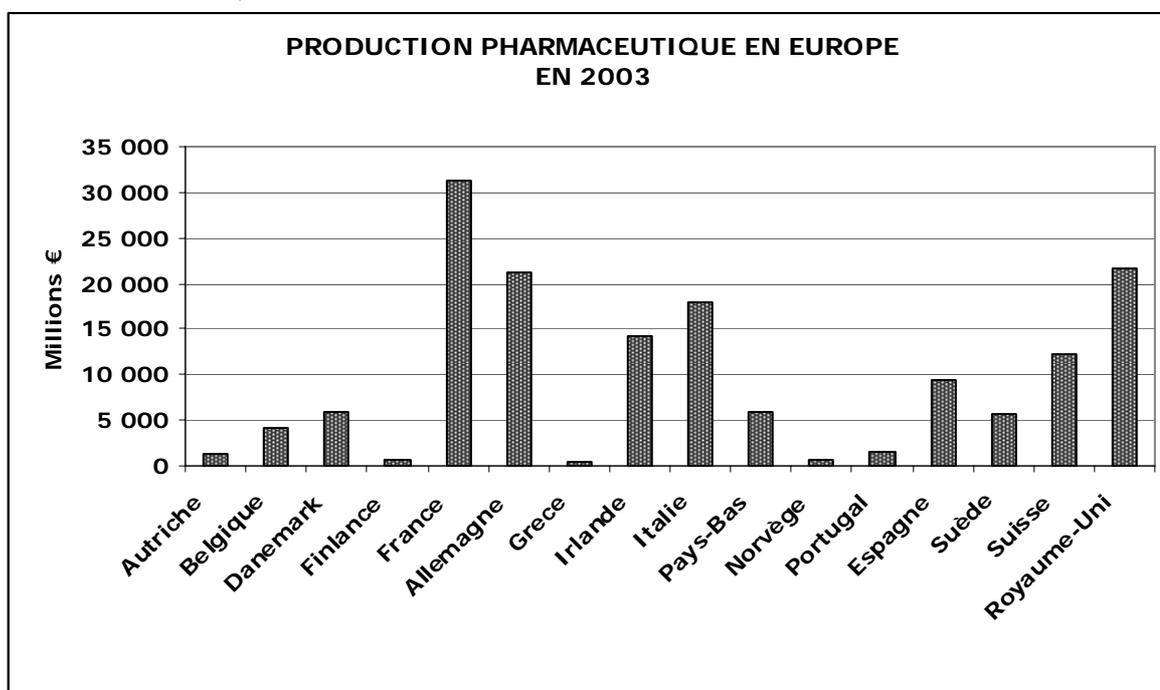
La formulation représente en général des investissements légèrement inférieurs. Quant au packaging, l'investissement y est plus faible (de l'ordre de 50 millions d'euros), mais le personnel y est plus important (200 personnes).

#### 4.4 - La localisation des sites

Toujours d'après les données communiquées par les sociétés interrogées<sup>3</sup>, les compagnies pharmaceutiques vont situer leurs unités de production dans un premier temps, dans le pays de la nationalité du groupe (ex : GlaxoSmithkline au Royaume-Uni, Sanofi-aventis en France), puis dans les pays où existent une forte demande (Etats-Unis, France).

Les groupes américains vont privilégier - hors Etats-Unis - l'Europe, où se situent les principaux marchés, et les pays où la fiscalité est faible (Porto Rico, Irlande (cf. tableau ci-dessous)). Ils sont également présents dans les autres pays d'Amérique (Canada, Mexique, Brésil), pays limitrophes aux leurs.

Et parmi les pays européens, on constate l'importance de la France situées au premier rang par le nombre des implantations. Sanofi-aventis y représente plus de la moitié des installations<sup>4</sup>. Cela corrobore la place de la France comme premier producteur pharmaceutique européen avec un montant de 31 296 millions d'euros, devant l'Allemagne (21 262 millions d'euros)<sup>5</sup>.



Source : EFPIA

<sup>3</sup> Wyeth et Johnson & Johnson n'ont pas été pris en compte, le premier n'ayant pas souhaité les communiquer et les données concernant Johnson & Johnson ne sont pas détaillées par pays (cf fiches). En plus, à la question sur la localisation des sites, les sociétés ont indiqué leurs « principaux » sites.

<sup>4</sup> Sanofi-aventis possède vingt et un sites en France, si l'on prend en compte la fabrication des vaccins.

<sup>5</sup> Il est intéressant de noter que parmi la production située en France, il n'existe que six sites de bioproduction : deux sites de production de vaccins de Sanofi-aventis (val-de-Rueil) et Marcy l'Etoile (Rhône), un site de Novo Nordisk à Chartres, Serono à Martillac (Gironde), Novartis et Eli Lilly en Alsace.

En Asie, les implantations sont moins nombreuses. Certains pays se détachent toutefois :

- **Le Japon** représente le deuxième marché mondial. Malgré son importance, on constate la faiblesse des implantations des leaders mondiaux par rapport aux principaux marchés occidentaux. L'explication est le particularisme du marché japonais et notamment de sa politique industrielle. Toutefois, depuis quelques années, le marché japonais s'ouvre vers l'extérieur.

- **La Chine** est très présente. Certains leaders s'y sont implantés dès les années 90. Les compagnies tant européennes qu'américaines souhaitent être présentes sur ce marché d'avenir.

- **L'Inde** a également été investie particulièrement par GlaxoSmithKline (cinq unités).

- **Singapour** fait son entrée. Il cumule une faible imposition de l'activité industrielle et d'importants investissements en recherche.

En Océanie, on note la présence de **l'Australie**.

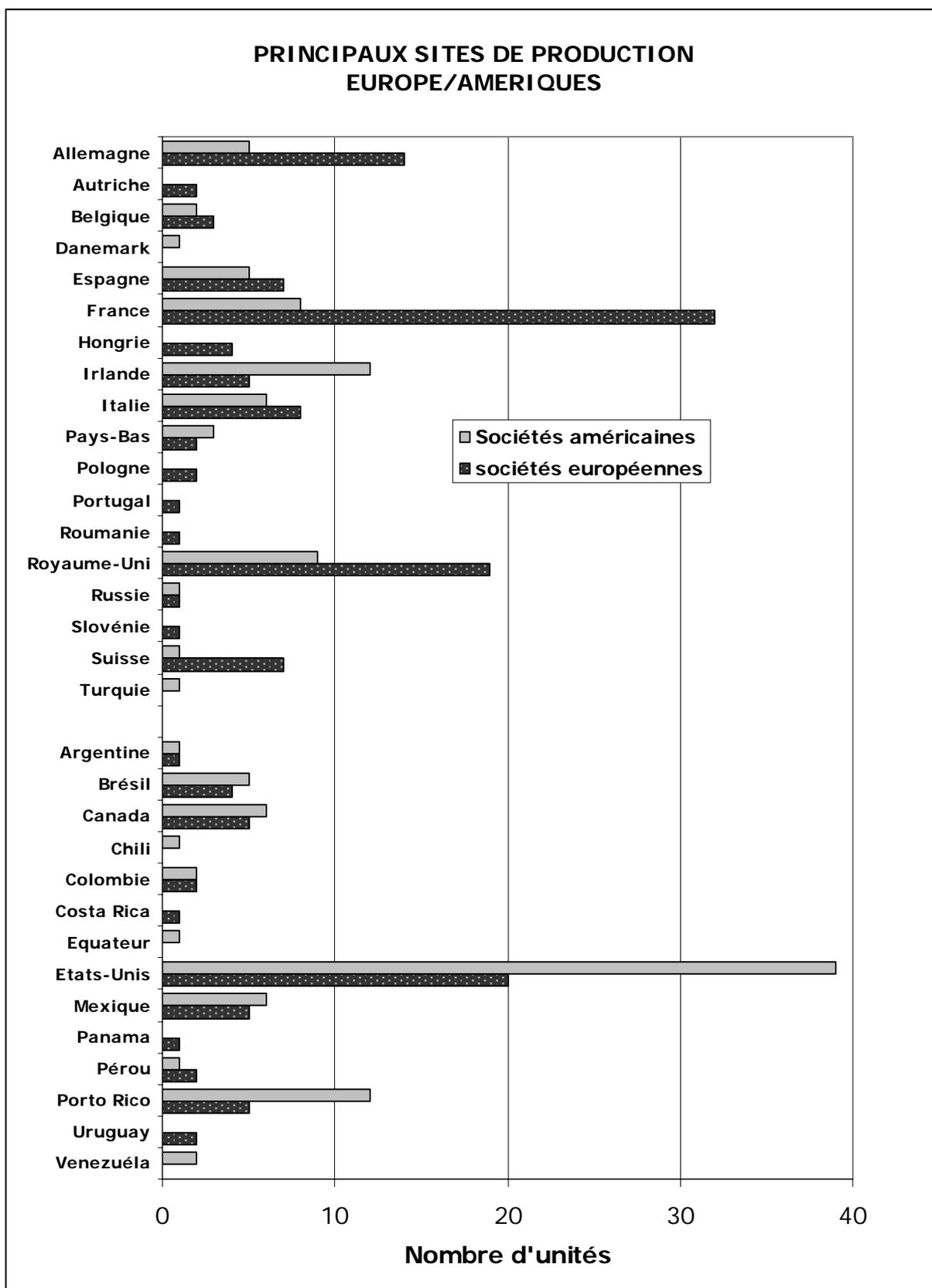
Quant à **l'Afrique**, les leaders y sont peu présents. Les quelques unités représentent souvent une production d'OTC (Nigeria), convenant mieux au marché.

Les pays absents sont des « petits » pays comme le Danemark, représentant des marchés faibles. D'autres pays dont les marchés sont également restreints ont des unités de production par suite des fusions/acquisitions ; ainsi la société américaine Pfizer hérite des unités de Pharmacia (Suède) lors de sa fusion avec Pharmacia Corp. D'autres pays plus importants comme la Russie, les pays de l'Est - à part quelques implantations - sont absents pour des raisons économiques et politiques.

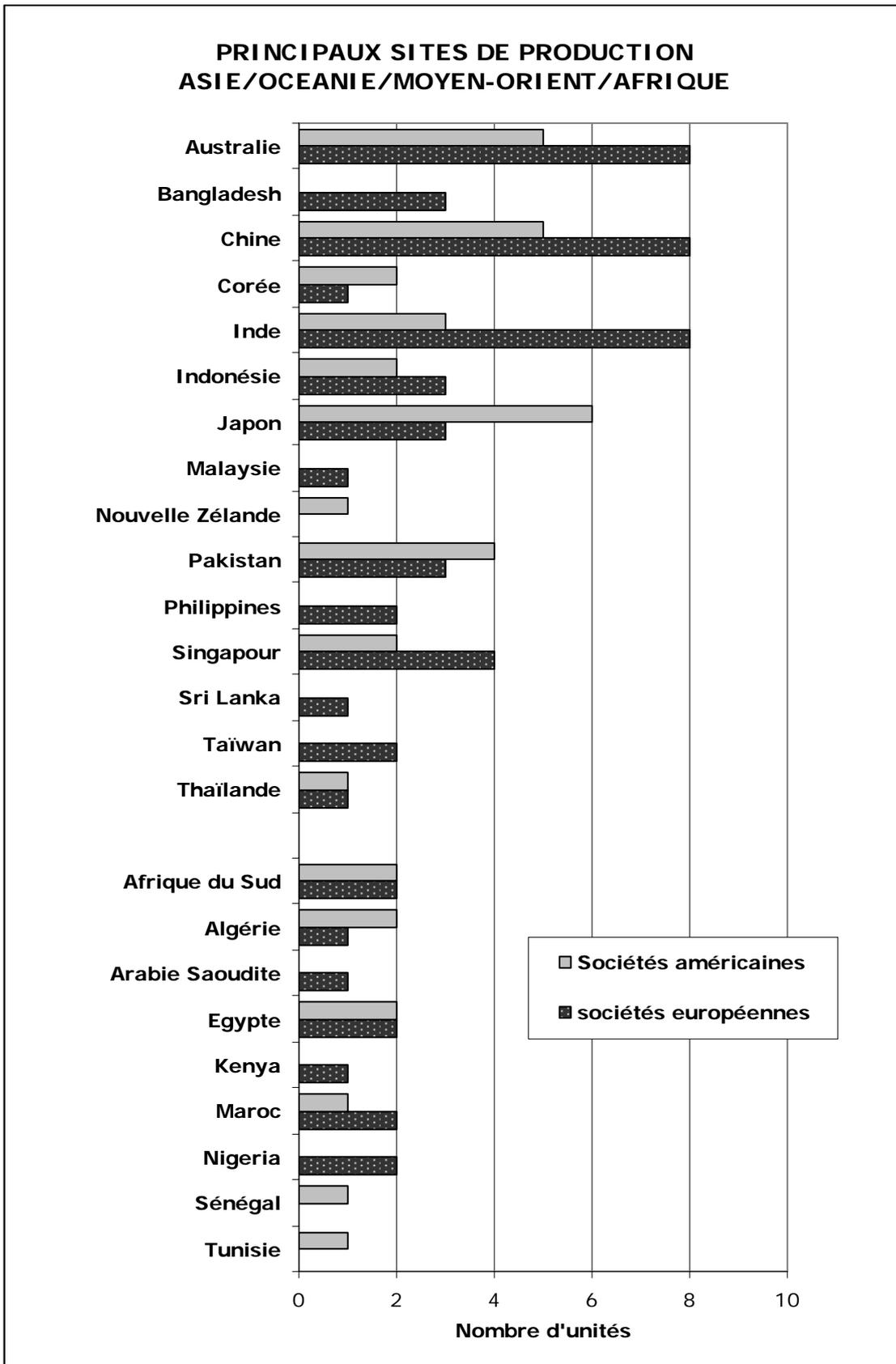
L'implantation des sites donne une idée de leur répartition géographique et non de la valeur ajoutée produite. Comme il a été écrit plus haut, celle-ci est localisée dans les pays à haute valeur ajoutée. Un exemple sont les centres de biotechnologie construits en Occident (exemple, en 2005, Wyeth a inauguré le plus grand site mondial de fabrication de produits biotechnologiques. Néanmoins, on constate que des entreprises ont pris position dans des pays dont les chiffres d'affaires devraient connaître une forte croissance (la Chine) ou qui favorisent la plus value (Singapour).

Mais la localisation des sites peut aussi suivre différentes logiques. Ainsi, Sanofi-aventis s'achemine vers une logique de fabrication de ses médicaments selon plusieurs aspects du produit. Elle se ferait par forme galénique (forme sèche, injectable, inhalée), par type de produits (les « core products » sont produits en France) ; la spécificité d'un produit peut conduire à des choix particuliers de localisation de leur fabrication : exemple, l'aspégic est sensible à l'humidité, sa production s'effectue en France, le sirop est un produit lourd à transporter, sa fabrication doit être donc proche du marché et donc de la zone géographique à approvisionner.

C'est le croisement de différents impératifs qui détermine le choix d'une localisation.



Source : Compagnies pharmaceutiques étudiées - hors Wyeth et Johnson & Johnson.



Source : Compagnies pharmaceutiques étudiées - hors Wyeth et Johnson & Johnson.

## 5 - Quelles zones géographiques privilégiées ?

Deux aspects existent actuellement :

- d'un côté, le développement d'activités fondées sur la connaissance qui nécessite d'intenses efforts de recherche et développement, des produits à forte valeur ajoutée et un rythme élevé d'innovation. Les pays industrialisés produisent un produit supérieur aux autres en termes de qualité et de caractéristiques particulières ;

- de l'autre, l'émergence de nouveaux acteurs mondiaux qui entraîne une concurrence plus forte sur les coûts. Ces pays sont capables de fabriquer et de commercialiser leurs produits à un prix de revient plus faible que leurs concurrents sur le marché mondial.

Actuellement, un partage s'est établi entre les produits éthiques fabriqués dans les pays industrialisés et les génériques où certaines phases de fabrication des produits éthiques dans les pays à moindre coût, l'Inde et demain la Chine.

### 5.1. Les pays industrialisés

La force des pays industrialisés est leur forte demande. Comme il a été vu plus haut, les molécules sous brevet à très forte valeur ajoutée continueront à être fabriquées en Occident.

Certains pays sont plus avantagés. On pense bien sûr aux Etats-Unis. Même si ce pays bénéficiera d'une croissance moindre (pression sur les prix par le commerce parallèle, les acheteurs essayant de faire baisser les prix), l'environnement reste favorable à l'innovation : maillage avec les universités, facilité de créer des entreprises, l'accès au marché financier des petites sociétés<sup>46</sup>.

Quant à l'Europe, la compétition se fait entre les différents Etats dans chaque domaine (fabrication, essais cliniques). Elle existe déjà entre les filiales des différents pays européens d'un même groupe. Les points positifs pour un pays sont notamment les prix fixés pour un médicament, la rapidité de mise sur le marché, un environnement favorable à la recherche.

---

<sup>46</sup> IDM (France) s'est installé à San Diego (USA) où il a pu lever 100 millions d'euros pour le développement de ses molécules. La matière grise d'IDM risque de suivre.

## 5.2. L'Europe de l'Est et la Russie

Les pays de l'Est ont une tradition d'industrie pharmaceutique (Hongrie, République Tchèque, Pologne). L'arrivée des laboratoires pharmaceutiques des PECO<sup>50</sup> pourrait renforcer la croissance du marché européen des génériques qui représentent traditionnellement une grande part de leurs activités et avoir un impact sur les prix dans les pays de l'Union Européenne. Mais cette crainte n'est pas partagée par l'ensemble des industriels, qui estiment que la source d'approvisionnement la plus importante concernant les génériques viendra de l'Inde pour les produits sous forme de comprimés ou de gélules et de Chine pour la matière première. Les pays de l'Est ne sont pas compétitifs pour l'exportation.

Par contre, les acteurs internationaux y ont investi très tôt. Des entreprises de génériques ont été rachetées par les grands groupes (Sanofi, Servier, Novartis). Les sites de production pharmaceutique de la filiale hongroise de Sanofi s'intègrent même dans la stratégie internationale du groupe. Ils produisent à la fois les spécialités destinées au marché local et à la région de l'Europe Europe Centrale et Orientale (ECO) et constituent des sites alternatifs de production pour certains produits du groupe.

Mais la fabrication des produits éthiques chez les nouveaux accédants semble peu probable à court terme. Peu de pays (Estonie, Lituanie) ont introduit des réglementations pharmaceutiques en ligne avec les directives européennes. De plus, les pays accédants devront modifier leurs lois en matière de propriété intellectuelle. L'ensemble des modifications à apporter ne se fera pas dans le court terme, d'autant qu'elles représentent un coût.

Faut-il délocaliser les sites de fabrication en Europe de l'Est ? Aujourd'hui, le gain de délocalisation semble peu important. Cela aurait été plus facilement envisageable cinq à dix ans auparavant. Les industriels savent aussi que le fait d'être entré dans l'Union Européenne conduira à plus ou moins brève échéance à une augmentation des salaires. Actuellement, on cherche qu'une usine tourne sur 3 x 8, ce qui entraîne une concentration des usines spécialisées dans des produits de haute technologie, donc situées plutôt dans un pays industrialisé. Les entreprises de l'Est pourraient plus se spécialiser dans les services (développement clinique) ou le façonnage. Ils seraient des artisans, fournisseurs de services pour la pharmacie par leur flexibilité et leur souplesse ou pour des produits locaux.

Quant aux firmes de biotechnologie, elles devraient être moins intéressées par les pays de l'Est par manque de capitaux-risqueurs.

Aujourd'hui, c'est principalement les essais cliniques qui sont délocalisés vers ces pays. Mais des incitations fiscales pourraient vite changer la donne concernant la R&D.

La Russie représente un pays continent, mais n'a pas d'industrie pharmaceutique d'envergure internationale, il s'agit pour l'instant que d'un marché de consommation. Les leaders pharmaceutiques ici présents sont Sanofi-aventis, Novartis, Novo Nordisk, GlaxoSmithKline.

Mais voyant l'intérêt du marché des médicaments, les autorités sanitaires russes ont récemment modifié leur réglementation sur les essais cliniques réalisés par les firmes étrangères. Leur objectif est de se conformer strictement aux normes de l'International Conference of Harmonisation (I.C.H.) afin d'inciter les laboratoires étrangers à réaliser leurs essais cliniques sur son sol.

---

<sup>50</sup> Pays d'Europe Centrale et Orientale.

De plus, la Russie a introduit les normes BPF européennes au 1<sup>er</sup> janvier 2005, mais beaucoup de sociétés locales n'ont pas le capital pour leur modernisation. Seuls les dix premières sociétés russes qui produisent les 50 % de la production locale pourront faire face à cet investissement.

### 5.3 - L'Asie

#### La Chine

Dix ans auparavant, la Chine n'était pas présente. L'ascension de la Chine dans le commerce international est directement liée à son insertion dans la division du travail en Asie. La délocalisation en Chine intéresse les industries à forte main-d'œuvre des pays industriels asiatiques<sup>51</sup>. Si les investisseurs industriels asiatiques (Japon, par exemple) délocalisent en Chine pour produire et exporter ensuite, ils veulent bénéficier du coût de la main-d'œuvre bon marché (division internationale du travail). Concernant la pharmacie, la démarche est différente. Les Occidentaux investissent en Chine pour fournir, à terme, le marché intérieur.

La Chine n'a pas encore le niveau des Indiens. Mais le Gouvernement chinois souhaite mettre en place une politique industrielle dans le domaine pharmaceutique. Il représente d'ailleurs un concurrent sérieux pour l'Inde. Le certificat GMP est devenu obligatoire à partir de juin 2004 pour être autorisé à fabriquer des médicaments. Il existe 4.200 unités de pharmacie en Chine, 51 d'entre elles ont déjà « réussi » les inspections de la FDA. Parmi leurs grandes sociétés pharmaceutiques chinoises, se situent des joint-ventures avec des sociétés occidentales.

#### 20 PREMIÈRES SOCIÉTÉS CHINOISES

Rang	Nom de la société	Mil \$ US 12 mois mobiles 2 <sup>ème</sup> trimestre 2004	Part de marché
1	XIAN-JANSSEN (J&J)	29.7	7.1%
2	SQUIBB SH.	21.8	5.2%
3	LEDERLE SH. (WYETH.)	21.7	3.7%
4	FULING FTY.	15.5	3.3%
5	SK&F TJ (GLAXO).	13.7	2.7%
6	ROCHE SH.	11.3	2.7%
7	SZ. NANFANG FTY.	9.5	2.3%
8	NIN JIOM	8.4	2.0%
9	J&J SH.	7.9	1.9%
10	WX. JIANTE	7.8	1.9%
11	HN. YANGSHENGTANG	6.2	1.5%
12	NOVARTIS BJ.	5.2	1.2%
13	JL. XIUZHENG	5.1	1.2%
14	BJ. JUNENGGAI	4.3	1.0%
15	JL. GANKANG	4.0	1.0%
16	XZ. LINZHUIZHENG	3.9	0.9%
17	QIDONGGAI TIANLI	3.9	0.9%
18	C.P. FREDA SD.	3.6	0.9%
19	BJ. TONGRENTANG	3.6	0.9%
20	HZ. MINSHENG	3.6	0.9%

Source : IMS - URC

<sup>51</sup> Cf. l'article de Françoise Lemoine : la Chine et l'intégration régionale en Asie – dans le cadre de l'IGPDE : mondialisation et pôles régionaux – 10 sept 2004

L'objectif du gouvernement chinois est que son important marché reste entre les mains de l'industrie chinoise et ne soit pas entre celles de l'industrie étrangère. Néanmoins, les leaders mondiaux sont déjà présents en Chine.

Les essais cliniques se développent également en Chine. Les avantages sont identiques à ceux rencontrés dans les PECO :

- le recrutement rapide de patients adéquats,
- des équipes scientifiques importantes et bien formées.

Des points faibles existent : il faut douze mois en Chine pour recevoir l'approbation de tests cliniques. Mais la situation en Chine s'améliore rapidement. La SFDA (la FDA chinoise) a approuvé 3.575 essais cliniques en 2003, cinq fois plus que les 685 en 2002. L'autorisation de mise sur le marché est passée de 1.936 produits en 2003, contre 640 en 2002. AstraZeneca crée, en 2002, une unité de recherche clinique à Shanghai qui supervise les essais cliniques réalisés en Corée du Sud, Taiwan, Hong-Kong et Chine. Son succès fait que le groupe pense intégrer dans le futur cette unité dans la recherche et ne pas la cantonner uniquement dans le développement. De nouveaux investissements en R&D ont été faits en Chine par Roche, Lilly, suivis récemment par Novartis.

Pfizer regarderait également pour une présence dans les activités de R&D<sup>52</sup>.

## L'Inde

Parmi les pays asiatiques, l'Inde détient des infrastructures industrielles dans le domaine pharmaceutique. Ces sociétés produisent principalement des médicaments génériques et vont bénéficier dans les années à venir d'un nombre sans précédent de licences internationales arrivant à échéance et de la promotion des génériques pour tenter de maîtriser les coûts de santé<sup>53</sup>.

L'industrie pharmaceutique indienne est une industrie dominée par la copie, essentiellement de principes actifs, et pas du tout de molécules innovantes. Peu de multinationales y étaient présentes, car l'Inde étant considérée comme un marché de volumes, peu attractif en termes de marge en raison du système de contrôle des prix, de la faiblesse du système de prise en charge et du non respect de la propriété industrielle.

L'Inde a su se mettre à niveau de ce qui est demandé pour avoir une activité internationale. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005, il respecte les accords sur les droits de propriété intellectuelle liés au commerce (ADPIC). Tout médicament sera protégé pendant vingt ans, mais ceux commercialisés avant 1995 pourront continuer à être copiés librement. Seules les molécules découvertes après 2005 donc commercialisées à partir de 2015 seront concernées par les accords ADPIC.

De même, les sites de production sont mis aux normes GMP (Good Medical Practice). Les entreprises indiennes vont devoir investir pour respecter les GMP imposées par le gouvernement et qui doivent être appliquées au 1er janvier 2005, conduisant à terme à une concentration dans ce secteur. Il existe déjà 61 sites de production indiens dont les normes de fabrication ont été approuvées par la FDA.

<sup>52</sup> Le groupe a investi 175 millions \$ pour construire une antenne commerciale en Chine.

<sup>53</sup> Néanmoins, pour que cela soit rentable, seuls sont intéressants les génériques à fort chiffre d'affaires, ce qui limite leur nombre.

L'Inde a d'ailleurs des entreprises pharmaceutiques connues au niveau mondial (Ranbaxy, Dr Reddy's), spécialisées dans le domaine des génériques<sup>54</sup>, mais qui se lancent dans la découverte de molécules innovantes.

<b>ÉMERGENCE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE INDIENNE</b>		
Classement des 10 premières entreprises pharmaceutiques en fonction de leurs ventes auprès des grossistes sur le marché indien		
Rang	Nom	CA (en milliers d'euros)
1	GSK	63.889
2	Cipla	47.969
3	Nicholas Piramal	44.767
4	Ranbaxy	43.424
5	Zydus Cadila	37.763
6	Sun Pharmaceutical	33.215
7	Sanofi-aventis	30.343
8	Dr Reddy's	26.237
9	Alkem	24.394
10	Pfizer	20.931
Source : IMS, 3 <sup>ème</sup> trimestre 2004 - Conseil Général des Mines		

Son savoir-faire reconnu et la reconnaissance de la propriété intellectuelle à partir de 2005 vont permettre de promouvoir l'industrie pharmaceutique indienne et d'attirer aussi les entreprises occidentales, déjà présentes.

Pour l'instant, les leaders mondiaux fabriquent en interne leurs matières actives<sup>55</sup>, mais certains ont recours aux entreprises indiennes. Eli Lilly et BMS se fournissent auprès de Rambaxy. Sandoz s'engage peu à peu dans cette voie.

<sup>54</sup> Les compagnies indiennes ont développé les « process » de 8 sur 10 blockbusters importants: Lipitor de Pfizer (Rambaxy), Zocor de Merck (Rambaxy, Biocon), Prilosec / Losec d'AstraZeneca (Dr Reddy, Cipla), etc ...A. Maureen Rouhi : Asian competition gathers strenght. Chemical & Engineering News. January 19, 2004.

<sup>55</sup> Quelques exceptions sont à noter, mais il s'agit de molécules à faible chiffre d'affaires et qui approvisionnent le marché du Sud-Ouest asiatique. Ex : Aventis.

**EXEMPLES DE SOCIÉTÉS MULTINATIONALES SOUS TRAITANT LA PRODUCTION DE CERTAINS PRODUITS EN INDE**

Acheteur	Pays	Produit	Fournisseur
Eli Lilly	Etats-Unis	Substances actives	Ranbaxy
Bristol Myers Squibb	Etats-Unis	Doxycycline, et substance active de l'Amoxicilline	Ranbaxy
Ferring	Pays-Bas	Substances actives	Wockhardt
Cyanamid	Etats-Unis	D2aminobutanol (intermédiaire)	Lupin
Wyeth	Etats-Unis	Intermédiaires	Lupin
Merck Generics	Etats-Unis	Cephalosporins	Lupin
Aventis	Europe	Glibenclamide	Aventis Inde

Source : Conseil Général des Mines

En tout état de cause, certains prédisent que les unités de matières actives (Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), se déplaceront vers l'Asie dont les coûts sont moindres<sup>56</sup>, un avantage non négligeable dans la recherche omniprésente d'économie de la part des compagnies pharmaceutiques. D'ailleurs, les exportations indiennes de principes actifs ont augmenté de 27 % par an en moyenne entre 1993 et 2002.

Plus souvent des accords de partenariats se développent avec les grands laboratoires occidentaux concernant des molécules innovantes, seuls capables de porter les molécules jusqu'à leur mise sur le marché et de les commercialiser. Exemple : Dr Reddy's a vendu à Novo Nordisk une molécule contre le diabète ; Ranbaxy a un partenariat avec GSK, il intervient juste après la phase de découverte prévue, mais avant les essais cliniques, dans la phase de screening et de validation des cibles, GSK gardant la maîtrise du reste.

Une trentaine de multinationales sont présentes en Inde (GSK, Sanofi-aventis, Novartis, Lilly, Pfizer, AstraZeneca). Mais, à quelques exceptions près, elles utilisent rarement l'Inde comme une plate forme de production pour alimenter d'autres pays. La crainte de la part de certaines grandes sociétés réside dans le non-respect des brevets ou la non accessibilité de la technologie par les fabricants asiatiques.

Il reste l'activité recherche développée. En Inde, elle permet de réduire les cycles de développement des nouveaux candidats médicaments. Comme c'est le cas en Europe de l'Est, l'abondance des patients et le temps de recrutement réduit permettent de faire progresser plus rapidement une molécule. La barrière de la langue n'existant pas en Inde pour les Anglophones et le transfert de cette activité permet une diminution des coûts. Pour les essais en phase II, les coûts en Inde ne représenteraient que 40 % de ceux aux

<sup>56</sup> Le laboratoire indien Divi, fabriquant des matières actives et des intermédiaires, a surpris les Occidentaux quand il construisit une unité de 1.000 m<sup>3</sup> érigée aux normes « Good Manufacturing Practice » à Hyderabad en Inde pour seulement 25 millions de dollars. La somme dépensée en Europe et aux Etats-Unis aurait été entre 250 et 400 millions de dollars. A cela s'ajoutent les coûts moindres de travail. Il est ainsi devenu le second plus grand producteur d'analgésiques (naproxen) et du dextromethorplan (contre les rhumes) après Roche. La société fournit maintenant plus de 90% de la demande d'un intermédiaire avancé dans la synthèse du médicament diltiazem, un antihypertenseur. Les exportations représentaient en 2003 plus de 90 % de son chiffre d'affaires, dont 64% vers l'Europe et les Etats-Unis.

Etats-Unis<sup>57</sup>. GlaxoSmithKline a d'ailleurs annoncé vouloir délocaliser 30 % des essais cliniques en Inde ou dans d'autres pays à faibles coûts.

A très court terme, une partie des essais cliniques pourrait se faire en Inde où les coûts sont cinq fois moins chers qu'aux Etats-Unis<sup>58</sup>. C'est également la recherche sous contrat qui va se développer. Sans s'implanter, des leaders pharmaceutiques comme GlaxoSmithKline ou Bristol-Myers Squibb ont conclu des accords de R&D avec des firmes locales, soit en collaboration, soit en sous-traitant des projets sur le modèle de développement offshore qui a fait le succès de l'informatique indienne. Novartis, Pfizer, GlaxoSmithKline, Lilly sont très intéressés dans le domaine de la recherche sous contrat, des essais cliniques ou de l'implantation des centres de R&D (Pfizer a créé un centre biométrique en Inde).

## Singapour

Singapour est une destination récente. De nombreuses multinationales ont des centres de recherche clinique, des usines de production et des sièges à Singapour, qui émergent comme un « hub », centre d'excellence des sciences de la vie en Asie.

La cité Etat a déjà réussi à attirer sur son territoire plusieurs unités de production de grandes entreprises pharmaceutiques : Merck, Schering-Plough, Pfizer, GSK, Sanofi-aventis. Elle a mis en place une stratégie rassemblant l'ensemble du cycle : de la recherche à la production, principalement de matière active. L'intérêt pour les sociétés est aussi d'être soumis à une très faible imposition (5 %).

Dans les autres pays asiatiques (Corée du Sud, Taïwan), les leaders pharmaceutiques y sont déjà présents, soit par le biais d'une filiale, une participation dans le capital d'une société locale<sup>59</sup>.

Ainsi, trois pays asiatiques se détachent : l'Inde, la Chine et Singapour, qui vont capter une partie de la production pharmaceutique.

Dans un premier temps, l'Inde était intéressée par les génériques, la concurrence se faisant par les coûts. Dans un second temps, les pays continents (l'Inde, la Chine) souhaitent garder la maîtrise de leur marché domestique et commencent à organiser leur industrie pharmaceutique, en faisant appliquer les standards de fabrication internationaux.

Il est sûr qu'avec le respect des accords ADPIC, les leaders occidentaux seront plus tentés de s'approvisionner en matière active en Asie.

Quant à la R&D, elle s'y développera également. Les leaders pharmaceutiques prévoient une augmentation de leurs investissements en matière de R&D en Asie et plus particulièrement en Inde. 10 % d'entre eux estiment que, d'ici à dix ans, l'Asie sera la force dominante en ce qui concerne les nouvelles découvertes pharmaceutiques<sup>60</sup>.

---

<sup>57</sup> Frédéric Badey. Délocalisation de la R&D pharmaceutique américaine en Inde. –MINEFI – DREE / Trésor – 31 octobre 2004.

<sup>58</sup> Les essais cliniques de phase I ont longtemps été interdits aux Compagnies étrangères, de manière à éviter que les patients indiens deviennent les cobayes du monde. Les essais cliniques de phase II et III sont également interdits s'ils ne sont pas réalisés simultanément dans un pays avancé. R. Launay, JC Le Meur, E. Moreau : L'industrie pharmaceutique indienne : de la copie aux génériques .... Et au-delà ? Conseil Générale des Mines.

<sup>59</sup> Ex : Aventis détient 50 % du laboratoire coréen Handok Pharma. Sanofi-Synthelabo y a créé une filiale en 1985. Janssen, Pfizer, Lilly, Glaxo, Roche, Bayer, Boehringer Ingelheim, Schering sont présents.

<sup>60</sup> Les Echos – « Les centres de R&D pharmaceutiques attirent toutes les industries. 17 nov. 2004. -

Un autre aspect est de savoir si ces pays pourraient mettre sur le marché une molécule innovante intéressant le marché pharmaceutique mondial. Le développement d'un médicament nécessite 8 à 10 ans de recherche et 900 millions d'euros environ. Toute la question est de savoir si l'Inde et la Chine seront capables de développer des molécules en moins de temps et moins d'argent que les pays industrialisés. Si oui, elles auront les dispositions, le cash nécessaire pour investir dans des études. Certains estiment qu'elles pourraient le faire sur de grandes pathologies dans quatre à cinq ans (co-développement avec des groupes étrangers (Novartis, Pfizer). Cela modifierait la donne au niveau mondial.

Le cas de Singapour est différent des pays ci-dessus. Il peut présager d'un modèle de développement futur de l'activité pharmaceutique. La cité Etat a su instaurer un centre d'excellence liant la performance de la R&D et la production de la matière active. On sait que la rentabilité des unités de fabrication de matière active est importante, elle permet de financer plus facilement les centres de recherche, s'ils sont placés à proximité.

#### 5.4. Le Brésil.

Parmi les pays prévus à une croissance importante ces prochaines années se trouve le Brésil.

Une politique du nationalisme économique a été mise en place dans les années 40 par le dictateur Vargas, qui a remporté des succès mais a eu aussi ses échecs<sup>61</sup>. Les points faibles de l'économie brésilienne aujourd'hui sont la faiblesse des investissements et de l'épargne. La dette y est importante limitant l'expansion économique.

Le Brésil a une industrie pharmaceutique locale mais des problèmes subsistent, notamment les brevets ne sont pas respectés. En effet, la base juridique du nationalisme économique sur les brevets indique que si une entreprise étrangère dispose d'un brevet mais ne fabrique pas au Brésil les produits découlant de ce brevet, les entreprises brésiliennes sont en droit d'utiliser ce brevet pour produire localement. La politique brésilienne vis-à-vis des médicaments anti-rétroviraux contre le sida découle de cette politique.

Quant aux génériques, leurs coûts ne sont pas actuellement compétitifs avec la Chine ou l'Inde.

A cela s'ajoute, un sérieux problème résidant dans la conversion de la monnaie : acheter avec des reals brésiliens pour les convertir en dollars ou en euros renchérit les coûts.

---

<sup>61</sup> Cette politique a eu des succès :

- création d'une industrie automobile (même si les marques ne sont pas brésiliennes),
- création d'une industrie de l'aviation.

Mais aussi, elle a entraîné des échecs : exemple, en informatique.

## CONCLUSION

Des changements apparaissent qui annoncent de prochaines mutations de l'industrie pharmaceutique.

- Le développement des génériques sous la pression des organismes payeurs, souhaitant réduire les coûts de santé,
- Les faibles coûts de production des pays asiatiques et leurs marchés croissants,
- La volonté des « nouveaux entrants » de se mettre aux normes internationales de qualité dans les usines et les essais cliniques.
- Et du côté des industriels occidentaux, la volonté de réduire les coûts tant au niveau de la production que de la R&D.

La nouvelle donne économique change la division du travail qui s'était instaurée jusqu'à présent. Outre les coûts horaires de main-d'œuvre moins élevés que ceux des pays industrialisés, les pays émergents représentent des marchés potentiels où la croissance prévue est forte.

Mais toute la production n'ira pas en Asie. Concernant les génériques, seules les molécules à fort volume sont intéressantes à reproduire par les entreprises des nouveaux entrants ; de plus, il est parfois possible de trouver des process moins onéreux rendant la fabrication hors de l'Occident non rentable. Pour la fabrication de la matière active des produits éthiques, tout dépend de la complexité de la molécule. Il est certain que l'Occident ne pourra exister que par une forte compétence dans la recherche avancée.

## **SOCIETES PHARMACEUTIQUES**

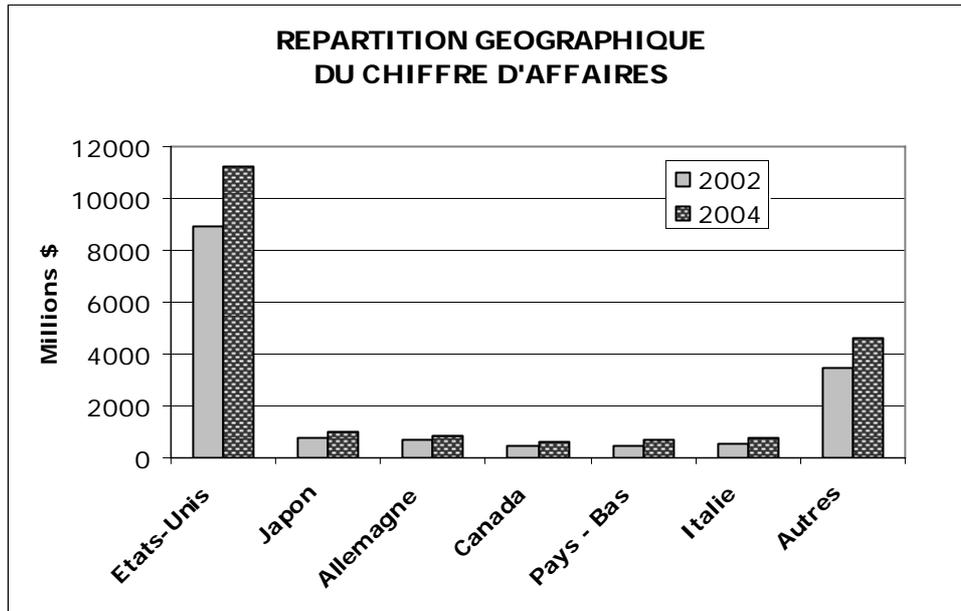


<b>ABBOTT</b>
---------------

En 2004, Abbott a réalisé un chiffre d'affaires de 19.68 milliards de dollars. Son activité sur le marché des spécialités pharmaceutiques classe le groupe au 14<sup>ème</sup> rang mondial en 2004, selon l'IMS. Le groupe est spécialisé dans la santé. Mais, à l'opposé de ses pairs centrés sur les médicaments de prescription, il décline plusieurs activités permettant de présenter un ensemble de services dans des domaines thérapeutiques particuliers. Il est ainsi présent dans les médicaments de prescription, les produits de diagnostics in vitro et de tests sanguins, les produits nutritionnels (société Ross). Les produits médicaux comprenant les produits génériques hospitaliers (représentant des volumes importants mais des marges plus faibles) et le matériel médical à usage hospitalier ont été regroupés dans la société Hospira Inc., devenu depuis le 3 mai 2004, une société indépendante du groupe.

Une politique d'acquisition, de participation et d'accords lui permettent de se renforcer sur le plan international (en Europe avec l'acquisition de Knoll de BASF et au Japon avec l'acquisition de Hokuriku Seiyaku).

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE



Source : rapport d'activité

Comme de nombreuses sociétés américaines, les **Etats-Unis** représentent le premier marché d'Abbott avec 57 % de ses ventes en 2004.

Au chiffre d'affaires réalisé aux Etats-Unis, il faut ajouter la part d'Abbott dans la joint-venture TAP Pharmaceuticals Inc (TAP) qui développe et commercialise aux Etats-Unis et au Canada des molécules de Takeda. Les ventes étaient centrées sur deux molécules : Prevacid, un anti-ulcéreux, développé par les deux sociétés, et dont le chiffre d'affaires a atteint 2,59 milliards de dollars, et Lupron, contre le cancer de la prostate (CA en 2004 : 0,77 milliards de dollars).

Son second marché est constitué par le **Japon** (5% des ventes totales). L'acquisition de Hokuriku Seyiaku et la fusion de cette société avec la filiale japonaise d'Abbott ont stimulé la croissance des ventes sur ce marché. Les ventes y ont progressé de 10 % en 2004/2003.

En Europe, il est surtout présent en **Allemagne** (CA 2004 : 811 millions \$), **l'Italie** (CA 2004 : 745 millions \$) et les **Pays-Bas** (CA 2004 : 705 millions \$). L'acquisition de Knoll, division pharmaceutique de BASF, en 2000, a contribué au positionnement du groupe en Europe.

## LES SITES EN FRANCE

CA en 2004 : 530 millions  
Effectif : 1100 personnes

- Siège social : Rungis (820 personnes)

- Saint -Rémy-sur-Avre (effectif : 280)

Unité de production de formes galéniques suivantes :

- formes sèches,
- formes liquides - pâteuses,
- formes stériles et lyophilisées.
- conditionnements.

L'unité de Saint-Rémy-sur-Avre développe, adapte et fabrique sous contrat des formes sèches et des lyophilisants pour le compte de clients français ou étrangers.

## LOCALISATION DES PRINCIPAUX SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Les principaux sites de production pharmaceutique sont situés aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

AMERIQUES	International (1)	Pharmacie (2)	RoD (3)
- Canada			
▪ Brockville	√		
- Etats-Unis		√	
▪ Abbott Park (Illinois)			
▪ North Chicago (Illinois)		√	
▪ Sturgis (Michigan)			√
▪ Altavista (Virginie)			√
▪ Casa Grande (Arizona)			√
▪ Whippany (New-Jersey)		√	
▪ Colombus (Ohio)			√
▪ Worcester (Massachusetts)		√	
- Porto Rico			
▪ Barceloneta		√	
▪ Jaynya		√	
- Mexique			
▪ Mexico	√		
- Brésil			
▪ Rio de Janeiro	√		

Source : SEC

- (1) L'international représente les ventes hors des Etats-Unis des médicaments éthiques et des produits nutritionnels.  
 (2) Pharmacie : produits pharmaceutiques vendus aux Etats-Unis.  
 (3) Ross : vente aux Etats-Unis de produits de nutrition pour adulte et enfant, de produits pharmaceutiques pour enfant et des OTC.

## LOCALISATION DES PRINCIPAUX SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

EUROPE	International (1)	Pharmacie (2)	RoD (3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Allemagne</b> Ludwigshafen</li> <li>▪ <b>Espagne</b> Grenade</li> <li>▪ <b>France</b> St-Rémy</li> <li>▪ <b>Irlande</b> Gligo Donegal Cookhill Finishklin</li> <li>▪ <b>Italie</b> Campoverde</li> <li>▪ <b>Pays-Bas</b> Zwolle</li> <li>▪ <b>Royaume-Uni</b> Queenborough</li> <li>▪ <b>Suisse</b> Liestal</li> </ul>	 √  √  √  √ √ √ √  √  √  √  √		

## LOCALISATION DES PRINCIPAUX SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

ASIE	International (1)	Pharmacie (2)	RoD (3)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pakistan</b> Karachi</li> <li>- <b>Japon</b> Katsuyama</li> </ul>	 √  √		

Source : SEC.

(1) L'international représente les ventes hors des Etats-Unis des médicaments éthiques et des produits nutritionnels.

(2) Pharmacie : produits pharmaceutiques vendus aux Etats-Unis.

(3) Ross : vente aux Etats-Unis de produits de nutrition pour adulte et enfant, de produits pharmaceutiques pour enfant et des OTC.

## LES CENTRES DE R&D

En novembre 2002, Abbott forma « The Global Pharmaceutical Research and Development Organization ». Celle-ci inclut toute la chaîne, de la découverte de la molécule au stade de la commercialisation : Drug Discovery, Community and Oral Pharmaceutical Drug Development, Hospital Pharmaceutical Development, Abbott Bioresearch Center et The Global Licensing and New Business Development Group.

Il s'agit donc d'une organisation unifiée au niveau mondial, dont les principaux centres de recherche, les centres d'excellence, sont situés aux Etats-Unis, en Europe et en Asie.

Suivent ensuite des centres pour le développement des médicaments candidats (Phase I à III).

### LES CENTRES D'EXCELLENCE

PAYS	Centre de recherche fondamentale	Développement clinique	Aires thérapeutiques
<b>Etats-Unis</b>			
Illinois	✓	✓	[SNC [douleur, [anti-inflammatoires, [oncologie, [VIH
New Jersey	✓		[immunologie
Massachussetts	✓		[oncologie [anticorpsmonoclonaux [anti-inflammatoires
<b>Europe</b>			
Allemagne	✓	✓	[SNC [centre de dévelop- [pement européen
<b>Asie</b>			
Japon		✓	

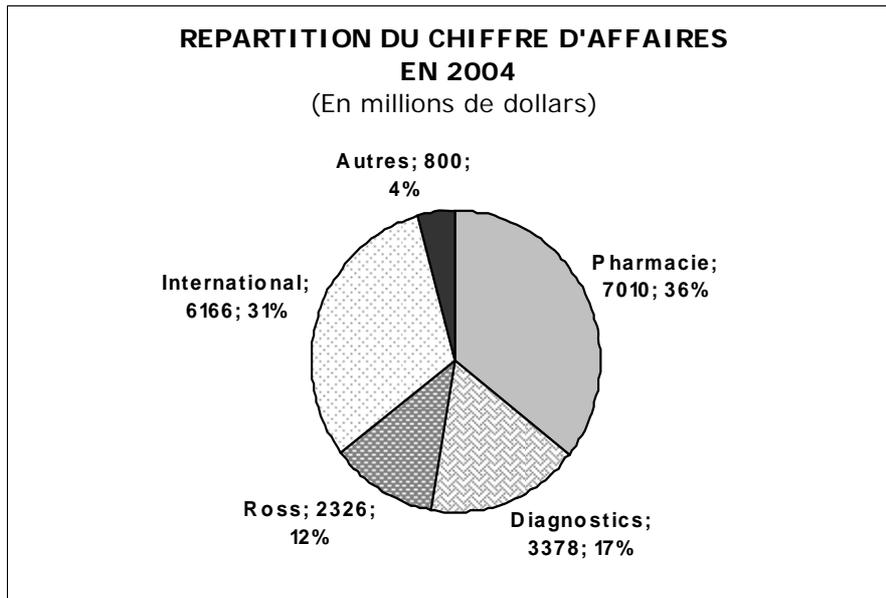
Source : Abbott

Abbott dispose aussi de 17 centres de recherche aux Etats-Unis. Il dispose aussi de centres de R&D dans les pays suivants : Argentine, Canada, Allemagne, Irlande, Japon, Pays-Bas, Afrique du Sud, Espagne, Suisse et Royaume-Uni.

## - ANNEXES -

## L'ACTIVITE D'ABBOTT

Abbott est présent dans la santé avec une prédominance dans la pharmacie.



Source : rapport annuel

Il est présent dans différents secteurs :

- **La pharmacie** comporte les produits pharmaceutiques vendus aux Etats-Unis (36 % du chiffre d'affaires).
- **Les diagnostics** concernent les ventes au niveau mondial des systèmes de diagnostics et de tests sanguins (17 % du CA).
- **Ross** comprend les ventes aux Etats-Unis de produits de nutrition pour adulte et enfant, de produits pharmaceutiques pour enfant et des OTC.
- **L'international** représente les ventes hors des Etats-Unis des médicaments éthiques et des produits nutritionnels. Elles représentent 31 % du chiffre d'affaires d'Abbott.

Les aires thérapeutiques

- anti-infectieux
- cardiologie / angéiologie
- virologie / SIDA
- oncologie
- système nerveux central
- diabète, endocrinologie
- urologie

Source : Abbott.

Cinq 1ers axes de R&D

- immunologie
- neurosciences
- oncologie
- diabète et obésité
- antiviraux

\*

## LES CHIFFRES CLES

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	19680	17280	15279
- CA à l'étranger	42,9%	42,6%	41,6%
<b>Fonction production</b>			
- coût des ventes	8884	9473	8506
- marge ( CA-CV)	10796	7807	6773
- marge/CA	54,9%	45,2%	44,3%
<b>Coût comm, et adm,</b>	4921,8	4 808	3 725
Coût comm, et adm/CA	25,0%	27,8%	24,4%
<b>R&amp;D</b>	1697	1734	1 562
- en % du CA	8,6%	10,0%	10,2%
<b>Investissements</b>	1292	1050	1105
- en % du CA	6,6%	6,1%	7,2%
<b>Résultat net</b>	3236	2753	2794
- en % du CA	16,4%	15,9%	18,3%
<b>Effectifs</b>	60617	72181	71819

En millions de dollars

Source : rapport d'activité

ASTRAZENECA
-------------

AstraZeneca (Suède-Grande Bretagne) est né de la fusion entre le suédois Astra et le britannique Zeneca en 1999. Avec un chiffre de 21,4 milliards de dollars en 2004, il est placé au 7<sup>ème</sup> rang mondial.

Le groupe s'est recentré sur la santé humaine éthique en désinvestissant ce qui ne faisait plus partie de son cœur de métier (en 1999, cession de la division spécialités, 2000 et 2001 fusion des activités agrochimiques avec celles de Novartis pour former Syngenta, 2001, cession des produits anesthésiques dentaires, 2003 vente de Marlow Food).

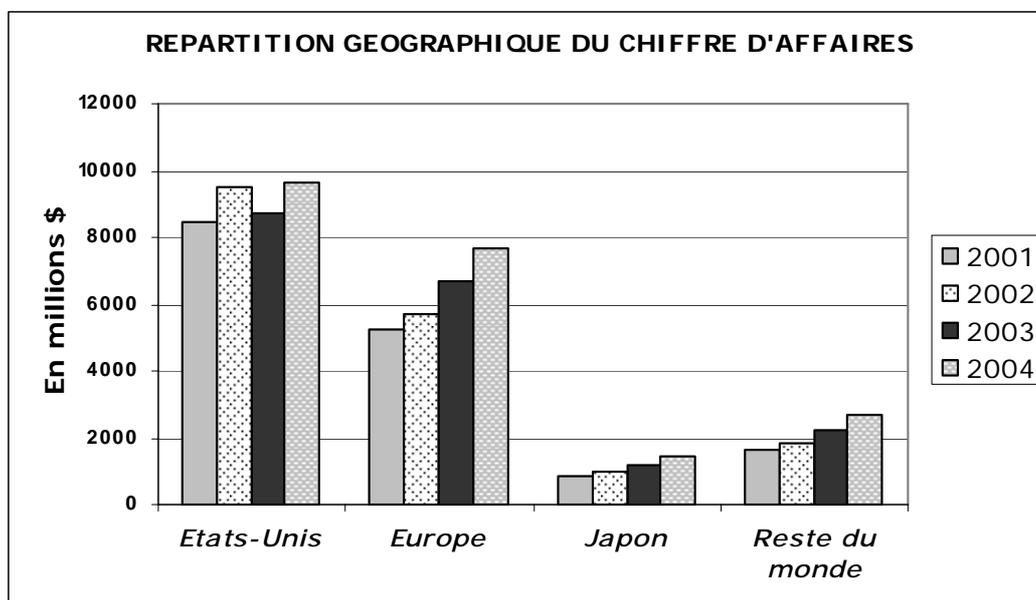
La fusion entre Astra et Zeneca a permis une complémentarité du portefeuille des deux groupes et une présence significative dans des classes thérapeutiques porteuses : les cardiovasculaires, les antiulcéreux, le système nerveux central, la pneumologie et les anticancéreux.

Le groupe détient deux petites divisions : Astra Tech spécialisé dans la fournitures et des implants médicaux et Salick Health Care délivrant des services relatifs au soins anticancéreux.

La stratégie d'AstraZeneca est d'effectuer des investissements afin de maximaliser la flexibilité pour répondre rapidement à la demande.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

Le principal marché d'AstraZeneca est les **Etats-Unis**, ils représentent 45 % du chiffre d'affaires en 2004, en hausse de 10% par rapport à 2003. Le groupe avait connu une baisse l'année précédente suite à la concurrence des génériques concernant des molécules aux chiffres d'affaires importants (le Losec/Prilosec, un antiulcéreux, a vu ses ventes diminuer de moitié environ (CA 2002 : 4 623 millions de dollars, CA en 2003 : 2 565 millions de dollars). A cela s'ajoutent les effets des taux de change.



Source: rapport d'activité.

AstraZeneca est situé au 5<sup>ème</sup> rang dans ce pays avec une part de marché de 5% dans les médicaments de prescription.

En **Europe**, malgré les mesures gouvernementales prises concernant les dépenses de santé - et particulièrement la substitution par des génériques - le chiffre d'affaires a augmenté de 14% pour atteindre 7.6 milliards \$, mais une part importante de cette hausse est due aux effets de change. Le groupe occupe la 5<sup>ème</sup> place sur le marché pharmaceutique européen avec une part de marché de 5%. En Europe centrale et de l'Est, le groupe connaît une croissance de 7% en 2004, après avoir connu une forte hausse en 2003(+19%). Des investissements dans le domaine commercial en Russie et en République Tchèque ont permis d'élargir son activité. La France représente son premier marché (CA 2004 : 1 569 millions \$), soit 15% de son chiffre réalisé en Europe.

Au **Japon**, le groupe est situé au second rang des firmes pharmaceutiques pour sa croissance en 2004. Elle a été de 20% , après avoir été de 22% entre 2002/2003 a été de 22%. Le chiffre d'affaires dans ce pays a atteint 1 430 millions de dollars. L'objectif du groupe est d'être placé parmi les dix premiers groupes pharmaceutiques au Japon.

Dans la **zone Asie Pacifique**, le chiffre d'affaires du groupe a atteint 1 155 millions, représentant une forte hausse de 18% par rapport à l'année précédente. Si son principal marché est l'Australie (450 millions \$), ses ventes en Chine connaissent une hausse de 30%, le plaçant premier des compagnies pharmaceutiques par sa croissance. En Corée du Sud et à Taïwan, des investissements sont prévus sur ces marchés. En Inde, il a installé une unité de recherche clinique<sup>1</sup> .

En **Amérique Latine**, le groupe connaît une forte croissance en 2004 (27%), son principal marché est le Mexique (206 millions).

Au **Moyen-Orient**, le groupe a réalisé un investissement de 40 millions \$ en Egypte pour la construction d'une unité de fabrication de médicaments traitant les maladies cardiovasculaires. Cette unité devrait être opérationnelle en 2007. Cet investissement fait partie de la stratégie du groupe d'être présent sur les marchés émergents.

---

<sup>1</sup> Scrip, 3 décembre 2004.

**ASTRAZENECA EN FRANCE**

**CA en 2004 : 2078 millions €  
Dont exportation : 755 millions €**

**Effectif : 2688 personnes**

- **Siège social : Rueil Malmaison (400 personnes)**

- **Dunkerque (650 personnes)**

**2 unités :**

➤ **Unité chimique** effectuant la synthèse de substances actives pour la fabrication de deux principes actifs (budésinide (Pulmicort) contre l'asthme et l'ésomeprazole (Nexium), un antiulcéreux, ainsi que la fabrication des spécialités Pulmicort et Bricanyl , antiasthmatiques .

Il s'agit d'un site stratégique de référence du groupe pour le marché européen et mondial (hors Etats-Unis).

En 2004, un nouvel investissement de 100 millions € a été décidé pour accueillir les futures lignes de production de haute technologie (aérosols- sans CFC) et de devenir ainsi le fournisseur mondial d'AstraZeneca.

93% de la production est destinée au marché mondial, couvrant plus d'une trentaine de pays clients.

- **Monts à 20 km de Tours (240 personnes)**

Le site de Monts conditionne les médicaments et produit des injectables anesthésiques et de produits stériles pour plusieurs marchés européens, sud américains et asiatiques. Environ 50 millions d'unités sont confectionnées chaque année. L'usine a produit, en 2004, 50 millions d'unités de médicaments représentant 400 références destinées à 17 pays.

AstraZeneca Monts est également un site de distribution à l'export.

- Reims (270 personnes, dont 40 au centre de recherche).

Sur ce site AstraZeneca détient une unité de production et une de recherche.

➤ **L'unité de production** assure les principales étapes de la production des médicaments : fabrication et conditionnement, totalement ou partiellement réalisés sur place selon les spécialités. Mais les brevets couvrant les molécules fabriquées dans cette usine arrivant à terme (Zestril) ou étant déjà dans le domaine public, l'activité de l'usine s'est considérablement ralentie.

Cette capacité de production inutilisée qui pourrait être mise en œuvre pour fournir des marchés à l'exportation pour les nouveaux produits d'AstraZeneca est en concurrence avec des sites équivalents du Groupe situés en Angleterre, en Suède, à Porto Rico ou en Allemagne.

➤ **Le centre de recherche est le satellite d'un des neufs principaux sites mondiaux de R&D du groupe AstraZeneca.** Son objectif est la mise au point de nouvelles molécules pour traiter des maladies infectieuses et inflammatoires. Depuis 1995, il est spécialisé en oncologie. Il a pour missions la conception, la synthèse et l'évaluation de nouvelles molécules en oncologie. Ses travaux sont intégrés dans les projets en oncologie des centres de R&D de Alderleys Park, près de Manchester (Angleterre) et de Boston. Les chercheurs travaillent en partenariats avec de grands établissements publics (Institut Curie).

## LOCALISATION DES SITES DE PRODUCTION

**30 unités situées dans 20 pays permettent à AstraZeneca d'avoir une production globale.**

La chaîne de production a été conçue pour maximiser la flexibilité et répondre rapidement à la demande. Ainsi, aux Etats-Unis, Crestor était disponible en pharmacie 3 jours après l'autorisation de la FDA, il était déjà stocké 9 jours auparavant sa mise sur le marché.

### LA PRODUCTION DE LA SUBSTANCES ACTIVES (1600 personnes environ)

La stratégie est d'opérer dans un nombre restreint d'unité de fabrication de la matière active en relation avec la sous-traitance (outsourcing).

Ces sites sont situés eu **Royaume-Uni**, à **Porto Rico**, en **Suède** et en **France**. Le groupe a une unité de purification de la matière active en **Allemagne**.

### LES UNITÉS DE FORMULATION ET D'EMPAQUETAGE (12 400 personnes environ)

Les unités de formulation peuvent être globales si leur production est basée sur des voies particulières d'administration parentérale ou par inhalation : c'est le cas des sites en **France**, en **Suède** et au **Royaume-Uni**.

Les principaux sites de formulation pour les pilules ou capsules se situent dans six pays : **Royaume-Uni**, **Suède**, **Porto Rico**, **France**, **Allemagne** et **Etats-Unis**.

L'emballage est entrepris dans de nombreux sites du groupe ou donné en sous-traitance. Ces sites sont situés près des centres de marketing pour assurer une rapide réponse à la fourniture de médicaments.

En 2004, les investissements dans les unités de production ont été de 352 millions \$, ils doivent permettre d'augmenter la capacité de production de certaines molécules à fort potentiel. Une nouvelle unité de formulation concernant le Symbicort (anti-asthmatique) a été réalisée en **France**, une autre aux **Etats-Unis** (Pulmicort , un anti-asthmatique) et en **Suède** (Nexium, un anti-ulcéreux, et le Seloken/Toprol- XL, traitement de la schizophrénie).

Des unités anciennes ont été fermées ou cédées, comme Sanda (Japon), une unité de production au Canada.

Le groupe crée également des unités de proximité. Ainsi, en Chine, AstraZeneca a investi en 2000 et 2001, 100 millions de dollars dans une nouvelle unité de fabrication dans la province de Giangsu. Y sont fabriqués notamment l'anti-ulcéreux Losec/Prilosec, des cardiovasculaires, Plendil et des antihistaminiques.

## PRINCIPAUX SITES DE FABRICATION

- Royaume-Uni : Avlon, Macclesfield.
- Suède : Snäckviken, Gartuna, Södertäje.
- Etats-Unis: Newark, Delaware, Westborough, Massachsetts.
- Australie: North Ryde, New South Wales,
- France: Dunkerque, Monts et Reims.
- Allemagne: Plankstadt, Wedel.
- Italie : Caponago.
- Japon : Mahara.
- Porto Rico: Canovanas, Guayama, Carolina.

## LOCALISATION DES SITES DE R&amp;D

## PRINCIPAUX SITES DE R&amp;D

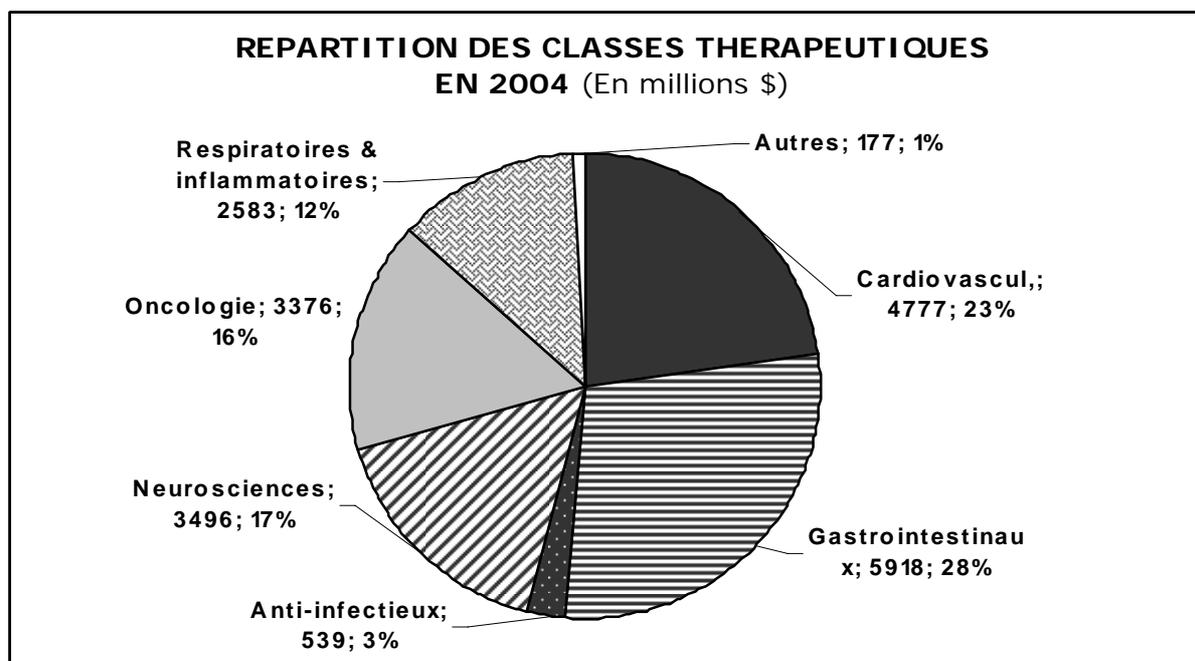
Sites	Nbre de personnes	Aires thérapeutiques
- Royaume-Uni : - Alderley Park - Charnwood	3300	Cardiovasculaire, oncologie, respiratoire/inflammation
- Suède : - Lund - Malmö - Södertälje	1100 1600 1500	Respiratoire et inflammatoire Gastro-intestinal et cardiovasculaire Système nerveux central, douleur/anesthésie
- France : - Reims	40	Maladies infectieuses, cancer, criblage à haut débit Système nerveux central
- Etats-Unis : - Boston - Wilmington - Massachusetts - Delaware	250 650	Douleur et anesthésie
- Canada : - Montréal	100	Tuberculose
- Inde : - Bangalore	100	

Source : AstraZeneca

D'autres sites de R&D sont localisés à Macclesfield et Avlon au Royaume-Uni, sans oublier le site de Reims en France et celui d'Osaka au Japon.

**- ANNEXES -**

L'activité d'AstraZeneca est uniquement centrée sur la pharmacie dans le domaine du médicament de prescription.



Source : rapport annuel

**PRINCIPAUX AXES DE R&D**

- Gastro-intestinaux,
- respiratoires et inflammation
- Oncologie,
- Système nerveux central,
- Cardiovasculaires.

## CHIFFRES CLES

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	21426	18849	17841
<b>Coût de production</b>	5150	4469	4520
- en % du CA	24,0%	23,7%	25,3%
<b>Coût de distribution</b>	177	162	141
- en % du CA	0,8%	0,9%	0,8%
<b>Coût de vente et administratif</b>	7841	6856	6348
- en % du CA	36,6%	36,4%	35,6%
<b>Résultat avant impôts</b>	5085	4202	4037
- en % du CA	23,7%	22,3%	22,6%
<b>Résultat net</b>	3813	3036	2836
- en % du CA	17,8%	16,1%	15,9%
<b>R&amp;D</b>	3803	3451	3069
- en % du CA	17,7%	18,3%	17,2%
<b>Investissements</b>	1063	1239	1340
- en % du CA	5,0%	6,6%	7,5%
<b>Effectifs</b>	64200	61900	59700

Source : rapport d'activité.

## BRISTOL-MYERS SQUIBB

Bristol- Myers Squibb (USA) est classé par l'IMS au 9ème rang mondial des firmes pharmaceutiques<sup>2</sup>. Le groupe a réalisé un chiffre d'affaires global de 19.4 milliards de dollars en 2004. La pharmacie forme 80% de son activité globale.

Sa stratégie est basée sur le développement et la commercialisation de produits dans des domaines thérapeutiques où il existe un besoin médical non satisfait. Elle doit faire face actuellement à la concurrence des génériques sur des molécules importantes qui ont perdu leurs brevets aux Etats-Unis (Glucophage, Taxol). D'autres molécules connaîtront prochainement le même sort (metformine aux Etats-Unis, Taxol en Europe, la pravastatine dans certains pays européens...). Mais ces pertes devraient être compensées par la croissance des ventes de nouveaux produits phares comme le Plavix (thrombose), Avapro/Aprovel (hypertension) et Abilify (schizophrénie).

Pour poursuivre sa croissance et parer à une diminution de nouvelles molécules mises sur le marché en 2001 et 2003, le groupe a toujours eu une politique de licence pour obtenir des produits en phase finale. Car Bristol-Myers Squibb est reconnu comme étant un «partenaire de choix» («choice partner») pour recevoir en licence des molécules grâce à son réseau de ventes.

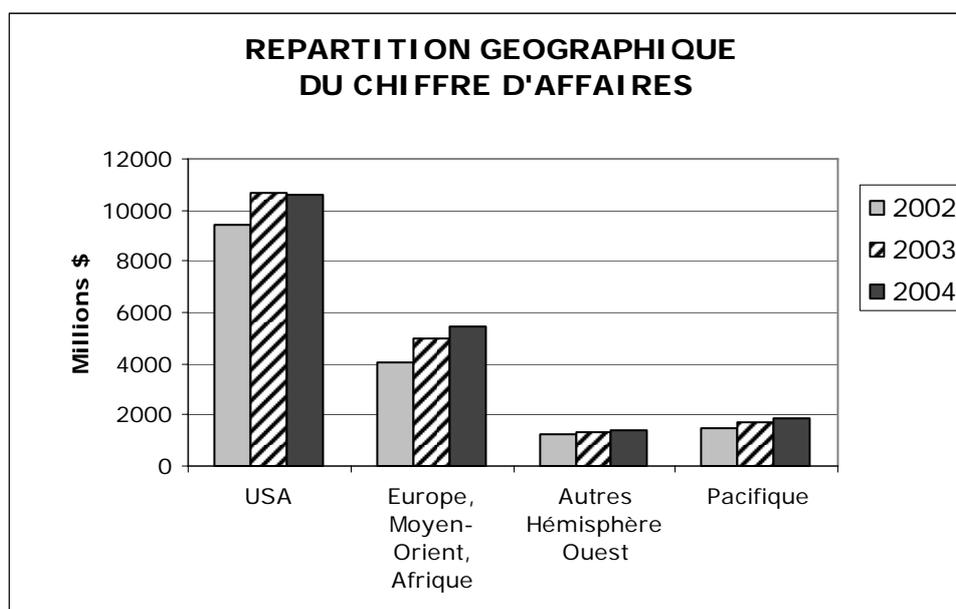
Le groupe réalise 55% de son chiffre d'affaires aux Etats-Unis et 15% sur les principaux marchés européens.

---

<sup>2</sup> Activités, tout compris (éthiques, OTC, etc.)

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

**Les Etats-Unis**, le premier marché mondial, restent le principal débouché pour les molécules de BMS (55% du chiffre d'affaires). Cela représente un atout indéniable pour le groupe, mais ses ventes stagnent en 2004 par rapport à 2003, suite à la perte de brevets de molécules importantes.



Source : rapport d'activité

L'international progresse, notamment **l'Europe**, regroupé avec le Moyen-Orient et l'Afrique. Cette zone géographique représente 28% des ventes du groupe et la France représente le 1<sup>er</sup> marché hors des Etats-Unis.

En 2001, BMS vend sa filiale Pharmavit Rt (Hongrie) spécialisée dans les produits génériques et les vitamines. Le groupe américain veut poursuivre son expansion en Europe, mais dans son cœur de métier, à savoir l'oncologie, les cardiovasculaires, les antibiotiques et le VIH.

Au **Japon**, BMS réalise 4% de son chiffre d'affaires. Il détient une filiale à 100% : Bristol Pharmaceutical KK.

En septembre 2000, BMS avait annoncé son projet de se renforcer géographiquement en Europe et au Japon. Mais l'acquisition en 2001 de la branche pharmacie de DuPont rend l'opération financière difficile. Cette acquisition a, au contraire, renforcé le pôle Etats-Unis, puisque DuPont Pharma réalisait 70% de son chiffre d'affaires dans ce pays. De plus, les accords de licence qu'obtient BMS conduisent à vendre les blockbusters aux Etats-Unis, pays où les firmes originaires de la molécule ont peu d'assise, contribuant encore plus à renforcer le poids des Etats-Unis.

En **Amérique Latine**, BMS est bien implanté, puisqu'il réalise 8% de son chiffre d'affaires.

**BMS EN RANCE**  
**LA FRANCE EST LA 1<sup>ÈRE</sup> FILIALE DU GROUPE HORS ETATS-UNIS**

CA en 2004 : 1.143 milliard €

CA à l'exportation : n.c.

Salariés : 3 200 personnes dont 1.200 à Agen

- Rueil - Malmaison : siège social en 2002

750 salariés : la direction Europe du groupe, de la filiale française, de la division Afrique et Territoires d'Outre Mer.

**6 sites industriels**

- 4 sites de production à vocation européenne :

- Deux sont basés à Agen (1330 personnes) pour la fabrication des antalgiques UPSA, dont la production en volume alimente la France (62%), l'Europe de l'Ouest (15%), l'Europe de l'Est (10,4%), l'Afrique (11,8%).
- Un centre à Meymac (180 personnes) où sont conditionnés les produits anti-VIH/sida, de la réception de la matière première au conditionnement (mise sous blisters ou remplissage de flacon). 60% de la production sont destinés à la France, 30% partent vers l'Espagne, l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni ; 5% vers l'Afrique du Sud et 5% vers le Moyen-Orient.
- Un centre à Epernon (250 personnes) axé principalement sur les cardiovasculaires, le système nerveux central. Le site produit environ 20 millions de boîtes tant pour le marché français que pour les marchés internationaux. Leurs destinations géographiques sont : la France, l'Afrique, les DOM-TOM : 61%, l'Italie : 12%, Europe Centrale : 8%, l'Allemagne, l'Autriche et la Suisse : 7% ; Grande-Bretagne, Scandinavie, Pays de l'Est : 6%, Espagne, Grèce, Israël : 4%.

- 2 sites de distribution :

Un à Agen (paracétamol, dont 50% sont exportés vers l'Europe et l'Afrique) et un à Fontenay sous Bois qui expédie plus de 1.2 million de boîtes/jour.

## LES SITES DE PRODUCTION

## AMERIQUES

PAYS	Nombre d'employés	Fabrication	Destination de la production
- Argentine Buenos Aires.	160	Antibiotiques, anti-infectieux	Marché domestique et régional
- Brésil Sao Paolo.	285	Antibiotiques, Cardiovasculaires, Dermatologie, Système nerveux central	Marché domestique et régional
- Equateur Guayaquil.	200	Antibiotiques Anti-infectieux	Marché domestique et régional
- Etats-Unis  - Syracuse (New-York)	800	Anti-infectieux, biologics	API monde
- Evansville (Indiana)	400	Cardiovasculaires, Dermatologie Système nerveux central	Marché américain et monde
- Mount Vernon	150	Anti-infectieux (VIH) Cardiovasculaires	
<b>Mexique</b>  - San Angel (Mexico)	180	Antibiotiques	Marché domestique et régional
- TIAIpan	320	Anti-infectieux Cardiovasculaires Dermatologie Système Nerveux Central	Régional

**AMERIQUES (suite)**

<b>PAYS</b>	<b>Nombre d'employés</b>	<b>Fabrication</b>	<b>Destination de la production</b>
<b>Porto Rico</b>			
- Barceloneta	350	Anti-infectieux Cardiovasculaires Système nerveux central	API Monde
- Humacao	150	Anti-infectieux Cardiovasculaires Dermatologie Système nerveux central	API Monde
	200	Anti-infectieux (VIH) Cardiovasculaires Dermatologie Système nerveux central	
- Manati	400	Anti-infectieux :VIH Cardiovasculaires	Marché américain et monde.
- Mayaguez	500	Anti-infectieux Cardiovasculaires Oncologie Système nerveux central	

Source : BMS

## SITES DE PRODUCTION

## EUROPE

PAYS	Nombre d'employés	Fabrication	Destination de la production
- Espagne Barcelone	70	Anti-fongiques Cardiovasculaires dermatologie	Marché domestique.
- France Agen	1.330	Antalgiques Effervescents et non effervescents	
Epernon	250 personnes	Cardiovasculaires Anti-fongiques	
Meynac	180	Anti-infectieux : VIH, Mucologie Cardiovasculaires Système nerveux central	
<b>Irlande</b> - Cruiserath	200	Anti-infectieux	API monde
- Swords	400	Anti-infectieux :VIH Cardiovasculaires Anti-infectieux Dermatologie Système nerveux central	
<b>Italie</b> - Anagni	500	Antalgiques Cardiovasculaires Anti-infectieux Dermatologie Système nerveux central	Marchés domestiques régionaux et américains  API Monde
Latina	350	Antibiotiques Anti-cancéreux	Marché domestique et international
	350	Antibiotiques Oncologie	

Source : BMS

## SITES DE PRODUCTION

## ASIE / OCEANIE

PAYS	Nombre d'employés	Fabrication	Destination de la production
<b>Australie</b>	200	Cardiovasculaires Dermatologie Système nerveux central	Marché domestique et Région
<b>Chine</b> Shanghai	380	Analgésiques Anti-infectieux Cardiovasculaires Dermatologie Système nerveux central	Marché domestique
<b>Pakistan</b> Karachi	170	Antibiositiques Anti-infectieux Cardiovasculaires Dermatologie Système Nerveux Central	Marché domestique
<b>Indonésie</b> Jakarta	105	Antibiotiques Anti-infectieux cardiovasculaires Dermatologie Système nerveux central	Indonésie, Malaisie, Singapour, Philippines.
<b>Japon</b> Aïchi	120	Antibiotiques Anti-infectieux Oncologie	Marché domestique

Source : BMS

## SITES DE PRODUCTION

## AFRIQUE

PAYS	Nombre d'employés	Fabrication	Destination de la production
Egypte	210	Antibiotiques Cardiovasculaires Dermatologie Système nerveux central	Marché domestique et Région

Source : BMS

\*   \*  
\*  
\*

## LES SITES DE R&amp;D

5 400 salariés dans le monde.

Les principaux centres de recherche sont les Pharmaceutical Research Institute (PRI). Au nombre de 7, ils sont associés à un réseau mondial de recherche.

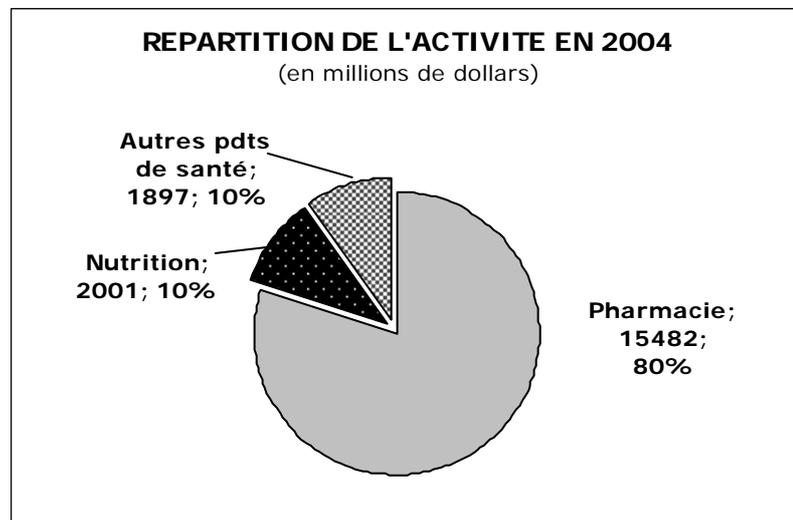
- Etats-Unis :
  - Lawrenceville, New Jersey (1540 personnes)
  - Hopewell, New Jersey (1186 personnes)
  - New Brunswick, New Jersey (996 personnes)
  - Wallingford, Connecticut (1197 personnes)
- Belgique : Braine L'Alleud (236 personnes)
- Angleterre : Moreton (98 personnes)  
Uxbridge (118 personnes)
- Japon : Shinjuku (167 personnes)

## - ANNEXES -

## LES ACTIVITES DU GROUPE

En 2004, BMS est présent :

- ➔ Dans la **pharmacie** (15 482 millions \$ en 2004, soit 80% du chiffre d'affaires total). Les médicaments comportent une partie OTC, vendue en Europe par sa filiale UPSA acquis en 1994<sup>2</sup>. Néanmoins le groupe souhaite céder une partie de son activité de son recentrage sur les médicaments vendus sur ordonnance.
- ➔ La **nutrition (Mead Johnson & Company)** : 2001 millions de dollars en 2004 (nutrition pour enfant, celle pour adulte a été vendu à Novartis).
- ➔ **Autres produits de santé** (pansements, OTC, imagerie médicale) (dont ConvaTec (produits de stomathérapie (pansements, poches gastriques), Medical Imaging (Produits de diagnostics), Consumer Medicines (produits OTC aux USA et Japon)) : 1897 millions de dollars en 2004.

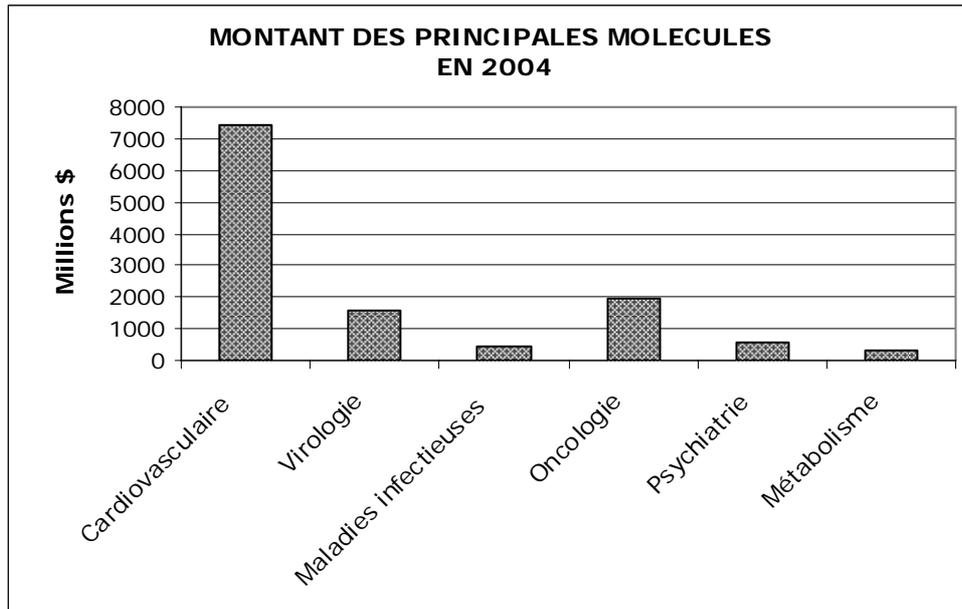


Source : rapport annuel

<sup>2</sup> La douleur et l'OTC restent un segment important en France, puisqu'il représente 30% du chiffre d'affaires français, ce qui n'est pas le cas pour les Etats-Unis .

## LES MEDICAMENTS DE PRESCRIPTION

En 2004, les principales classes thérapeutiques sont les cardiovasculaires et l'oncologie.



Source : rapport annuel

## LES 5ers AXES DE RECHERCHE.

- Le diabète,
- Le système nerveux central :
  - les maladies mentales et troubles psychiatriques,
  - La maladie d'Alzheimer et autres causes de démence,
- La cardiologie : l'athérosclérose et l'athérombose,
- Le cancer,
- La virologie : VIH/Sida, hépatite.

## CHIFFRES CLES

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	19380	18653	16208
- % à l'étranger	45%	43%	42%
<b>Fonction Production</b>			
- coût des ventes	5989	5406	4691
- marge (CA-CV)	13391	13247	11517
- marge/CA	69,1%	71,0%	71,1%
<b>Fonction comm. et adm.</b>			
- coût comm. et adm.	5016	4620	4081
-CMA/CA	25,9%	24,8%	25,2%
<b>Résultat net</b>	2388	3106	2137
- en % du CA	12,3%	16,7%	13,2%
<b>R&amp;D</b>	1411	1415	1142
- en % du CA	7,3%	7,6%	7,0%
<b>Investissements</b>	586	825	1036
- en % du CA	3,0%	4,4%	6,4%
<b>Effectifs</b>	nc	44 000	nc

Source : rapport annuel

GLAXOSMITHKLINE
-----------------

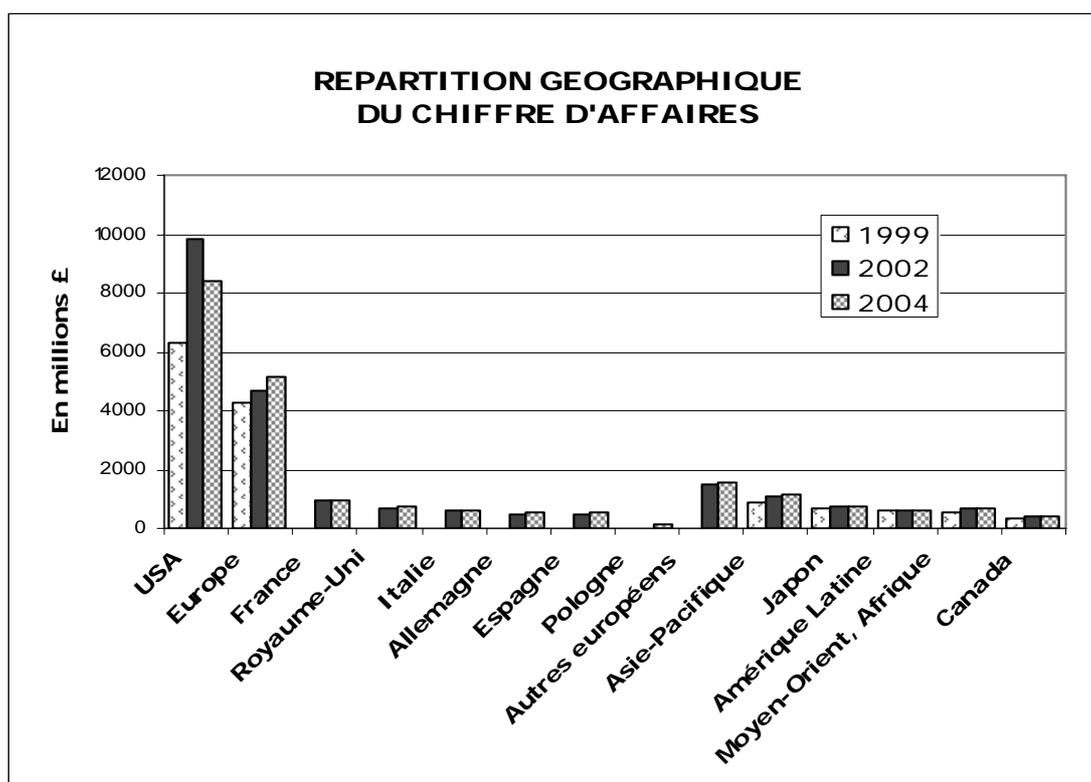
GlaxoSmithKline (GSK) a été créé par la fusion de GlaxoWellcome et SmtihKline Beecham en 2001. Avec un chiffre d'affaires de 20,36 milliards de livres, le groupe se situe au 2<sup>ème</sup> rang mondial en 2004, avec une part de marché de 6,6 %.

Comme certains de ses pairs, l'activité du groupe a subi l'impact de la compétition des génériques sur ses antidépresseurs (Paxil/Seroxat et Wellbutrin) et son anti-infectieux, Augmentin.

GlaxoSmithKline est déjà bien implanté au niveau mondial, il se renforce en Asie, notamment en Chine, et dans les PECO.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

Le principal marché pour GlaxoSmithKline est les Etats-Unis (49 % des ventes), suivis de l'Europe (30 %).



Source : rapport d'activité.

Comparé à 1999, la part des Etats-Unis a augmenté de 34%. En 2004, le groupe a réalisé un chiffre d'affaires de 8,4 milliards £ dans ce pays. La diminution des ventes depuis 2003 est due à la faiblesse du dollar et à l'impact des génériques sur deux molécules : l'antidépresseur Paxil/Seroxat (CA 2004 : 1,06 milliard £, soit une baisse de 43% par rapport à 2003) et l'Augmentin (infections bactériennes) dont le chiffre d'affaires 2004 s'est élevé à 708 millions de livres (825 millions en 2003).

En Europe, le premier marché reste la France (982 millions £), suivi du Royaume-Uni (735 millions £) et de l'Italie (611 millions £). En Europe de l'Est, le marché polonais décolle (143 millions £). Le groupe GSK a réalisé quelques acquisitions en Europe de l'Est. Il est présent en Hongrie : en 2002, il y a racheté à Teva une usine de vaccins, devenue GSK Biologicals Kft. Elle permettra d'agrandir de façon significativement les capacités de production d'antigènes de la diphtérie, du tétanos et de la coqueluche. En 2003, il décide de la construction d'un site de vaccins à Godello, près de Budapest. La nouvelle usine fournit les matières premières pour les vaccins DTC pour les marchés américains et britanniques.

En 2003, il prend le total contrôle d'Euopharm (Roumanie) en acquérant les 35% restants qu'elle ne détenait pas encore. GSK Romania détient 11.5% du marché roumain, commercialise 140 produits, dont 50 sont fabriqués localement. En 2002, GSK avait achevé la construction d'une unité de production d'antibiotiques, de cardiovasculaires et produits gastro-intestinaux dans l'usine d'Euopharm à Brasov (Roumanie). Une nouvelle unité pour des onguents, des crèmes et des suppositoires devrait être construite en 2005.

**En Russie**, SmithKline avait investi en 2001 à Bioured pour la production de vaccins (Engerix contre l'hépatite B) pour le marché russe.

**L'Asie** est représentée actuellement, principalement par le **marché japonais** (770 millions de livres, soit 4.5% de son chiffre d'affaires ).

GlaxoSmithKline renforce sa présence **en Chine**. En 2002, il a construit une unité de production pour Hepodin (hépatite B) à Suzhou. L'usine permettra de réduire de 10% le prix du médicament. Hepodin est devenu l'un des médicaments les plus vendus en Chine, figurant parmi les 50ers médicaments utilisés à l'hôpital en 2001. Le médicament est inclus dans la liste des médicaments essentiels en Chine. En 2003, GSK est le premier laboratoire pharmaceutique à localiser en Chine sa production de médicaments contre le sida<sup>3</sup>. Il en prévoit la fabrication de Combivir dans son usine de Tianjin dans le Nord de la Chine. La production est à destination du marché local.

En 2004, il se désengage de la joint-venture avec Chonqing par suite de la surproduction d'aérosol sur ce marché. Il participe dans deux joint-ventures, Tianjin SK&F Laboratories (établi depuis 1984) pour fabriquer des OTC et une autre GSK Tianjin (1995) la fabrication de médicaments de prescription. Ses ventes sur le marché chinois ont augmenté de 13% en 2003/2002.

**En Inde**, GSK dispose de trois usines, deux dans l'état de Maharashtra et une dans l'état de kamatra à Mysore. GSK emploie quelque 5000 personnes en Inde.

Le groupe entend profiter de la nouvelle loi sur les brevets pour renforcer sa présence sur le sol indien. Les deux filiales du groupe GSK Pharmaceuticals Lab et Burroughs Wellcome ont fusionné. Les 26 médicaments fabriqués dans l'usine de Mulund qui a été vendue, vont être confiées à des façonniers ou repris par les autres installations du groupe.

**Singapour** est en plein développement : 2 unités de matières actives y ont été construites.

GSK est donc déjà implanté sur ces nouveaux marchés.

---

<sup>3</sup> D'après un rapport des Nations-Unies, les séropositifs sont environ 1.5 million en Chine et leur nombre pourrait atteindre 10 millions en 2010, en l'absence de mesures efficaces pour lutter contre la progression de la maladie.

## LA CHAINE DE PRODUCTION

L'organisation de la fabrication est liée à la commercialisation des produits.

« Global Manufacture & Supply » (GMS) l'organise. Il existe 82 sites répartis dans 37 pays.

Les substances actives sont fabriquées dans des unités appelées « primary manufacturing sites ». Il existe 9 sites fabricant la matière active, avec une forte concentration au Royaume-Uni (5 sites), Singapour est en forte croissance (2 sites), un en Irlande et un petit site en Australie.

La transformation de la substance active en produits finis selon la formulation et le dosage est de la responsabilité des « secondary manufacturing sites ».

L'organisation de la fabrication est divisée en quatre divisions qui prennent en compte la fabrication et l'activité commerciale.

### - Primary supply and antibiotics:

L'objectif est de fournir la matière active et des antibiotiques à des prix compétitifs. Il existe 18 sites répartis dans 8 pays. Les plus nombreux sont au Royaume-Uni (6 sites), aux Etats-Unis (3). Parmi ces sites se situent les « primary manufacturing sites »

### - Consumer Healthcare supply.

Cette division concerne les produits grand public. 25 sites répartis dans 18 pays sont concernés par cette production. Ils sont répartis entre les pays industrialisés (Etats-Unis, Angleterre, Irlande,...) l'Orient (Inde,...), l'Afrique (Nigeria,...)

### - Régional pharma supply :

L'objectif est centré sur plusieurs activités : la fourniture de produits dans les pays importants, de produits spécifiques sur des marchés particuliers.

A ce stade, il existe 31 sites dans 23 pays à travers le monde.

**- New Product and global supply.**

Cette division assure les compétences techniques appropriées pour introduire rapidement les nouvelles molécules. Il travaille étroitement avec les équipes de développement de la R&D. Il assure l'approvisionnement des principaux produits vendus à travers le monde.

Huit sites dans six pays (industrialisés) sont concernés.

Concernant les vaccins, il y a :

**- Vaccines supply chain :**

La fabrication de vaccins : située à Rixensart et Wavre en Belgique, avec 3 autres sites en France, en Allemagne, en Hongrie et 2 joint-ventures en Chine et en Russie.

**GLOBAL MANUFACTURING & SUPPLY**  
82 sites dans 37 pays au 1<sup>er</sup> janvier 2005

Allemagne	Belgique	Espagne	France	Irlande	Italie
➤ * @	■ @ @	○ ➤	■ ○ ➤ * @	■ ➤ ➤	■ ○

Hongrie	Royaume-Uni	Russie	Pologne	Roumanie	Turquie
@	■ ■ ■ ■ ■ ■ ○ ○ ○ ➤ ➤	@*	*	*	➤

**AMERIQUES**

Argentine	Brésil	Costa Rica	Etats-Unis
➤	➤ *	➤	➤ ➤ ➤ ➤ ○ ■ ■ ■

Mexique	Porto Rico	Canada	Panama
* * ➤	○	*	➤

Source: GlaxoSmithKline

- : Primary Supply & Antibiotics
- : New Product & Global Supply
- : Consumer Healthcare Supply
- \* : Regional Pharma Supply
- @ : Vaccine
- ★ : Joint-venture

## ASIE / OCEANIE

Australie	Inde	Chine	Indonésie	Malaysie	Japon
■ ■ > *	> > > * *	* * * @ *	* *	>	*

Singapour	Corée	Sri Lanka	Philippines	Bangladesh
■ ■	*	> *	*	*

## AFRIQUE / MOYEN-ORIENT

Afrique du Sud	Algérie	Egypte	Kenya
>	>	>	>

Maroc	Nigéria	Arabie saoudite
*	> >	>

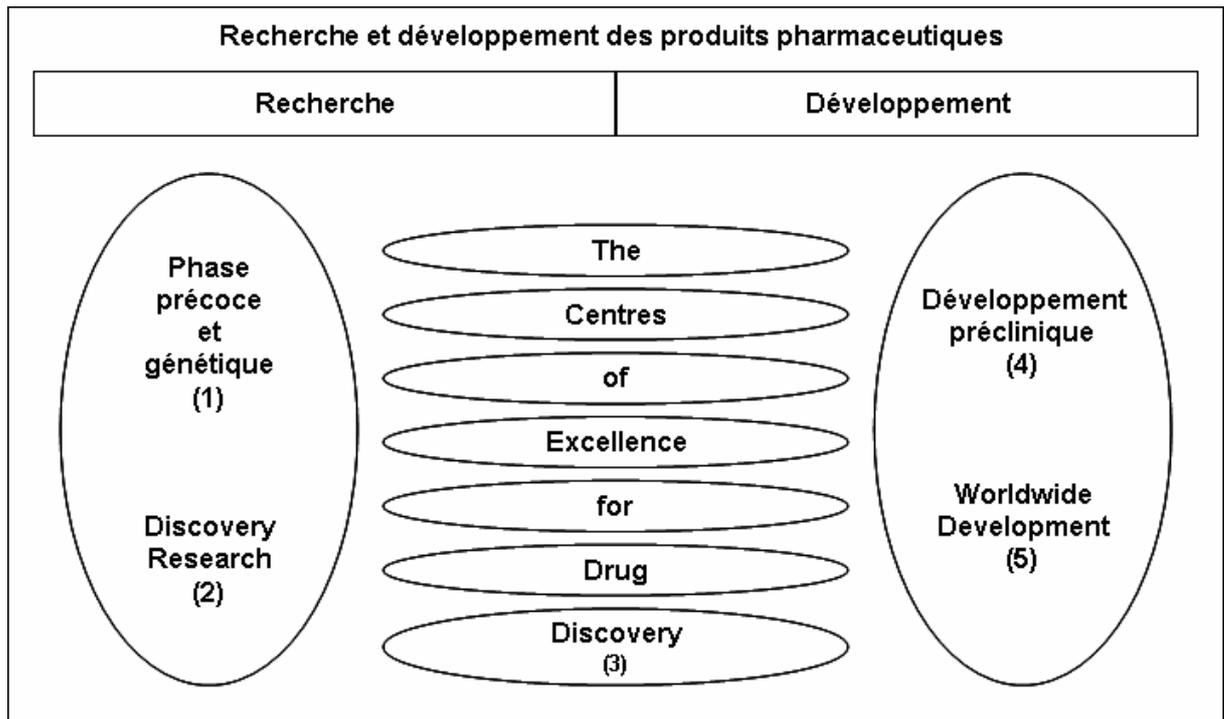
Source : GlaxoSmithKline

- : Primary Supply & Antibiotics
- : New Product & Global Supply
- > : Consumer Healthcare Supply
- \* : Regional Pharma Supply
- @ : Vaccine
- ★ : Joint-venture

## LA RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT DANS LE MONDE

GSK a réorganisé son activité de R&D, afin d'accroître ses performances en menant parallèlement, une activité de recherche interne et une stratégie de développement des partenariats et des projets coopératifs. Aujourd'hui, plus de 16.000 personnes réparties sur 24 sites dans le monde participent à l'activité R&D de GSK.

### Les éthiques



Source : GlaxoSmithKline

#### (1) Les premières phases du processus de R&D.

L'objectif est d'identifier d'une part des cibles biologiques impliquées dans le mécanisme physiopathologique des maladies et d'autre part des composés capables d'agir spécifiquement sur ces cibles.

GSK s'appuie sur l'exploration du génome humain à la recherche de gènes de prédisposition aux pathologies.

#### (2) Discovery Research.

La fonction de Discovery Research est d'assurer la production de nouveaux composés sur lesquels vont se concentrer les efforts des CEDDs.

GSK s'est engagé dans un programme d'automatisation des procédés en ouvrant en 2003 une unité de criblage à ultra haut débit à Tres Cantos en Espagne et une unité de synthèse chimique à ultra haut débit à Harbour au Royaume-Uni.

### (3) Les Centres of Excellence for Drug Discovery

Unités de recherche spécifiquement dédiées à chaque site thérapeutique, véritables start-up biotechnologiques fonctionnant en réseau, les CEDD sont responsables de l'identification des candidats-médicaments jusqu'au stade préclinique inclus.

#### 8 Centres of Excellence for Drug Discovery.

<b><u>Europe</u></b>	
<b><u>Angleterre</u></b>	
- Stevenage	- Biopharmacie
- Stevenage	- Respiratoire et inflammatoire
- Harlow	- Neurologie ; gastro-intestinal
<b><u>Italie</u></b>	
- Vérone	- Psychiatrie
<b><u>Etats-Unis</u></b>	
- Upper Merrion	- Cardiovasculaire et uro-génital
- Triangle Park	- Métabolisme et maladies virales
- Upper Providence	- Infections microbiennes, maladies osseuses, maladies prolifératives (cancer)
<b><u>Singapour</u></b> (en prévision)	
	- Recherche préclinique dans les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, schizophrénie).

Dans la lutte contre les maladies touchant les pays en voie de développement, une unité de recherche basée à Tres Cantos en Espagne a comme objectif la découverte de nouveaux médicaments contre des pathologies touchant ces pays (paludisme, maladies tropicales, bactériennes et parasitaires, notamment).

### (4) Preclinical development.

Le département développement pré-clinique est responsable d'une large gamme d'activités au sein du processus de développement de nouveaux médicaments, de l'optimisation de la sélection de nouveaux composés à l'amélioration des produits existants par l'élaboration de nouvelles formulations.

## (5 ) Worldwide Development.

La division Worldwide Development organise et structure les activités cliniques et de contrôle nécessaires à la mise sur le marché d'un nouveau médicament.

### Les vaccins

Concernant la Recherche et Développement consacrés aux vaccins, ces activités sont conduites par le site de Rixensart en Belgique qui concentre toutes les activités liées à ces produits. Dans ce centre, plus de 1000 chercheurs concentrent leurs efforts sur la découverte de nouveaux vaccins et le développement de combinaisons de produits plus efficaces pour prévenir des infections majeures.

### Les OTC

La R&D concernant les OTC est proche des structures commerciales. Elle est localisée à Weybridge au Royaume-Uni et à Parsippany aux Etats-Unis.

Au total, la recherche de GlaxoSmithkline est principalement présente au Royaume-Uni et aux Etats-Unis.

## GLAXOSMITHKLINE EN FRANCE

2<sup>ème</sup> filiale du groupe après les Etats-Unis.

1<sup>ère</sup> filiale en Europe.

CA en 2004: 3,2305 milliards d'euros.

Pharmacie : 1,425 milliard d'euros.

Exportation pharmaceutique : 1,634 milliard d'euros.

Santé publique : 171,5 millions d'euros.

Effectif : 5650 personnes en 2004

Siège social : Marly le Roi.

### Activités :

- **Laboratoire GlaxoSmithKline (95% du CA)** : vaccins, médicaments éthiques.
  - **GSK Santé Grand Public (5% du CA)** : OTC (produits d'automédications vendus sans ordonnance en pharmacie), produits d'hygiène bucco-dentaire.
- Production France** : 315,6 millions de 6 sites.  
**Exportation** : 65% de la production nationale.

Les quatre sites industriels en France dépendent du « Regional Pharma Supply », ils regroupent 3350 personnes.

- ❖ **Evreux (Haute Normandie)** : 2000 personnes  
 Formes fabriquées : formes inhalées (aérosols, poudres inhalés)  
 Production : 130 millions de boîtes/an.  
 Exportation : 70% de la production vers 100 pays.
- ❖ **Hérouville Saint Clair (Calvados)** : 220 personnes  
 Formes fabriquées : formes liquides (solutions suspensions), formes pâteuses (suppositoires)  
 Production : 70 millions de boîtes/an.  
 Exportation : 55 % de la production vers 57 pays.
- ❖ **Mayenne** : 450 personnes  
 Formes sèches (comprimés classiques et effervescents : sachets, gélules, suspensions pour produits oraux secs.  
 Production : 95,6 millions de boîtes/an.  
 Exportation : 60% de la production vers 45 pays.
- ❖ **N.D. de Bondeville (Normandie)** : 680 personnes  
 Formes injectables (seringues pré remplies et flacons lyophilisés, solutés et poudres).  
 Production : 20 millions de boîtes par an.  
 Exportation : 85% de la production vers 90 pays.

## La recherche

❖ **Les Ulis, Evreux** : 100 personnes.

Le centre de recherche des Ulis s'intègre de façon autonome dans un ensemble international. Il est rattaché au CEDD d'Upper Merrion (Etats-Unis).

Mise au point de médicaments innovants dans le domaine cardiovasculaire et dyslipidémique.

❖ **Le centre de développement d'Evreux (300 personnes)** assure le passage de la molécule au médicament. Il travaille sur la création de forme galénique nouvelle, au développement de son procédé de fabrication, à la mise au point de ses méthodes de contrôle et à sa transposition industrielle en collaboration avec la production. Il est spécialisé dans les formes inhalées pour le traitement des maladies respiratoires.

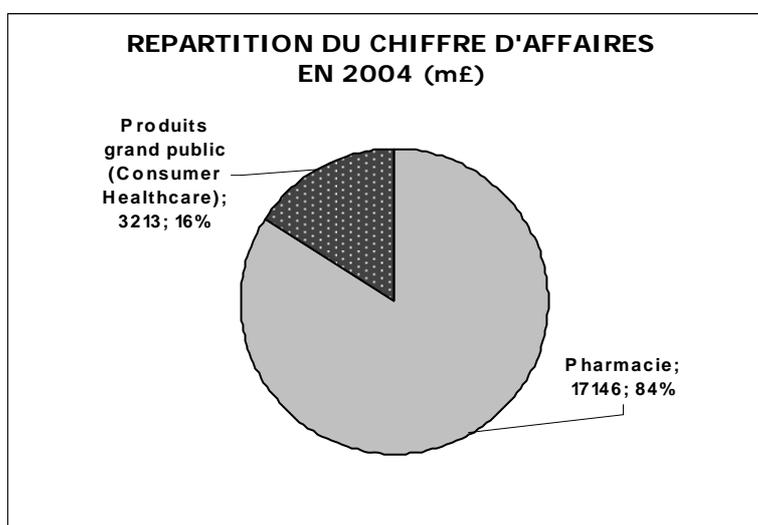
- ANNEXES -

LES ACTIVITES DU GROUPE

En 2004, GlaxoSmithKline est présent :

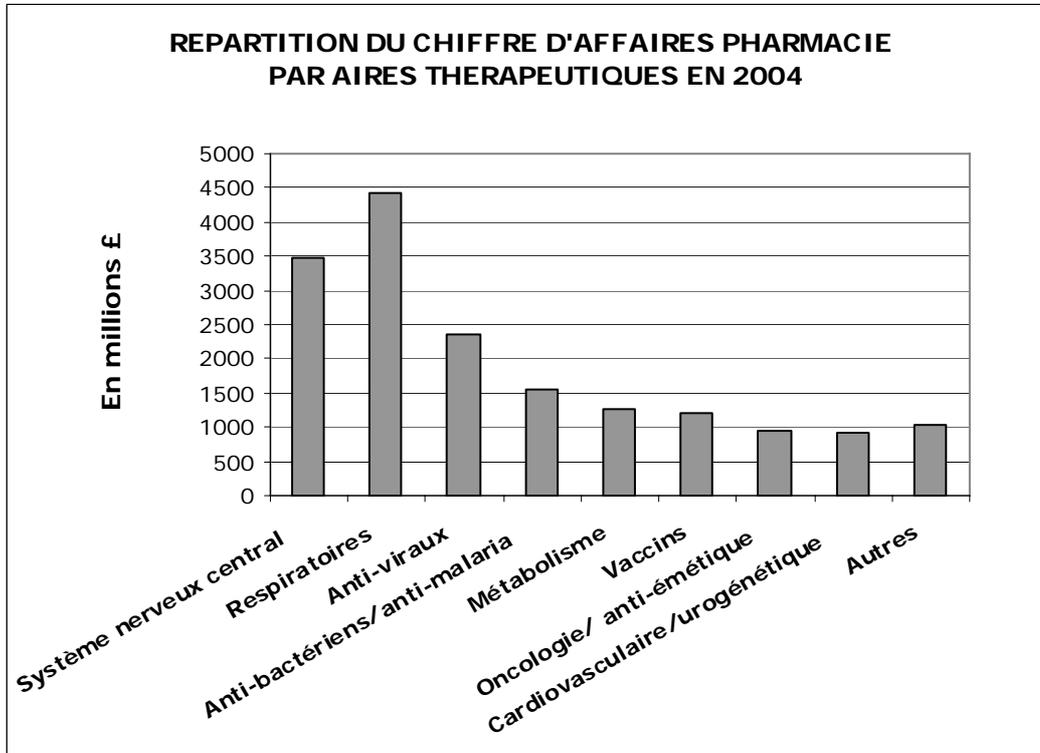
→ Principalement dans la **pharmacie éthique**, qui représente 84% de son chiffre d'affaires en 2004,

→ Dans les **produits grand public** (Consumer Healthcare), couvrant principalement les analgésiques, les produits de sevrage tabagique, les gastro-intestinaux. Ce segment pourrait se renforcer si GlaxoSmithkline acquérait Boots Healthcare, comme l'indique la presse.



Source : rapport d'activité

## LES AIRES THERAPEUTIQUES



Source : rapport d'activité

### 5 ers AXES DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

- Le système nerveux central,
- les respiratoires,
- l'oncologie,
- la cardiologie,
- le diabète.

## CHIFFRES CLES

m€

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	20359	21441	21212
- % à l'étranger	<b>96%</b>	<b>96%</b>	<b>96%</b>
<b>Fonction production</b>			
- coût des ventes	4309	4544	4609
- marge (CA-CV)	16050	16897	16603
- marge/CA	<b>78,8%</b>	<b>78,8%</b>	<b>78,3%</b>
<b>Fonction comm. et adm.</b>			
- coût comm. et adm.	7061	7597	8023
- CMA/CA	<b>34,7%</b>	<b>35,4%</b>	<b>37,8%</b>
<b>R&amp;D</b>	2839	2791	2900
- en % du CA	<b>13,9%</b>	<b>13,0%</b>	<b>13,7%</b>
<b>Investissements (1)</b>	1035	954	1178
- en % du CA	<b>5,1%</b>	<b>4,4%</b>	<b>5,6%</b>
<b>Résultat net</b>	4302	4478	3915
- en % du CA	<b>21,1%</b>	<b>20,9%</b>	<b>18,5%</b>
<b>Effectifs</b>	99837	103166	106166

(1) Capital expenditure and financial investment

Source: rapport annuel

**JOHNSON & JOHNSON**

Johnson & Johnson a réalisé un chiffre d'affaires de 47,35 milliards de dollars en 2004.

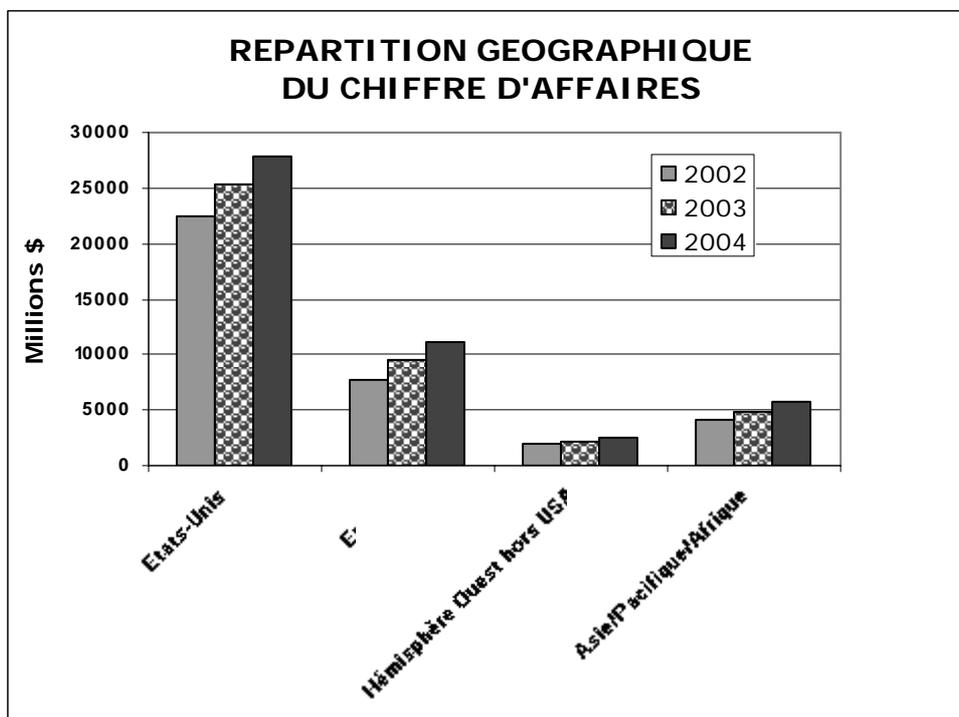
Ce groupe a une activité diversifiée dans le domaine de la santé : il est présent dans les médicaments de prescription, les produits grand public, le matériel médical et les diagnostics.

Avec un chiffre d'affaires de 22,128 milliards de dollars en 2004, l'activité pharmacie de Johnson & Johnson est classée en quatrième position sur le marché pharmaceutique mondial.

La stratégie du groupe est de se développer par croissance externe, soit pour entrer dans de nouveaux marchés, soit pour renforcer une classe thérapeutique ou une technologie, tout en poursuivant sa propre recherche et développement sur de nouvelles molécules.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

Les **Etats-Unis** représentent sont premier marché (58.7 % du chiffre d'affaires 2004). Il connaît une progression constante (2004/2003 : +12.3%) suite notamment aux acquisitions réalisées dans ce pays, néanmoins la part des Etats-Unis dans le chiffre d'affaires global diminue : en 2003, elle était de 60.4% ; en 2002, de 61.9%.



Source : rapport annuel

Le deuxième marché est l'**Europe** (23.6%) qui a connu une forte progression (46%). Son développement est dû notamment à des acquisitions. En 1961, Johnson & Johnson acquiert Janssen Pharmaceuticals en Belgique. En février 2004, il rachète la part de Merck (50%) dans le joint venture européenne concernant les OTC, connu sous Johnson & Johnson -MSD Europe.

L'**Asie - Pacifique - Afrique** représente le 3<sup>ème</sup> marché (12.3%) avec une progression importante du chiffre d'affaires réalisée (+39,4%).

Au **Chine**, J&J a un joint-venture, Xian-Janssen établi en 1985. Il est leader en Chine dans le médicament de prescription. De plus, la croissance des biens de consommation et des produits pharmaceutiques (contraceptifs oraux) devrait lui permettre de se renforcer sur ce marché.

L'hémisphère Ouest hors Etats-Unis réalise 5% de l'activité de J&J. L'internationalisation pour J&J a commencé en 1919 avec l'établissement d'une filiale au Canada.

La croissance à l'international s'est principalement effectuée par des acquisitions.

La fusion de Pfizer et Pharmacia ayant permis à Pfizer d'être leader sur de nombreux marchés géographiques, celle de Sanofi Synthélabo avec Aventis ayant donné la création d'un puissant groupe européen, une nouvelle acquisition pourrait renforcer Johnson & Johnson sur un marché géographique donné.

\* \*

\*

#### JOHNSON- CILAG EN FRANCE

Leader européen du groupe dans le secteur pharmaceutique

CA en 2004 : 680 millions €  
Dont export : 3802 millions €,  
Dont production : 45 millions €

Effectif : 1615 personnes

- **Siège social** : Issy - les - Moulinaux : 330 personnes,  
670 visiteurs médicaux.
- **Val - de - Reuil** : 615 personnes
  - **Centre de production** spécialisé dans la production de formes solides et liquides. (Exportation vers les DOM-TOM, l'Algérie, Tunisie, Maroc...).
  - **Centre de recherche** : 50 personnes

Second pôle de recherche européen

### - LOCALISATION DES SITES DE PRODUCTION -

Le groupe a assis une présence globale. Il a environ 141 sites de production dans plus de 57 pays.

Aux Etats-Unis, la répartition des sites entre les segments est la suivante.

Domaines	Nombre de sites de production	Nombre de pieds carrés (en milliers)
Pharmacie	14	6.499
Produits grand public	7	4.970
Matériel médical et diagnostics	42	7.514
Total	63	18.983

Source : SEC.

Au niveau mondial la répartition est la suivante.

Domaines	Nombre de sites de production
Etats-Unis	63
Europe	36
Hémisphère Ouest, hors USA	15
Afrique / Asie et Pacifique	27
Total	141

Source : SEC

**- LOCALISATION DES SITES DE R&D -**

La recherche de J &J Pharmaceutical Research & Development est basée sur la génomique.

Les neuf sites de R&D se situent aux Etats-Unis et en Europe :

**Etats-Unis** : Titusville, Raritan, La Jolla, Spring House.

**Europe** : Toledo (**Espagne**), Val - de- Reuil (**France**), High Wycombe (**Grande Bretagne**), Beerse (**Belgique**), Schaffhausen (**Suisse**).

A ces centres doivent être ajoutés ceux des sociétés américaines acquises :

- **Alza**, société de biotechnologie spécialisée dans la mise au point de technologies de délivrance des produits, comme les patchs.
- **Centocor**, expert des anticorps monoclonaux.
- **Tibotec** (maladies infectieuses, VIH).
- **3-DP** (synthèse de petites molécules pour des traitements en oncologie, dans l'inflammation et dans les maladies cardiovasculaires ou métaboliques)
- **Scios** (inhibiteurs de kinases).

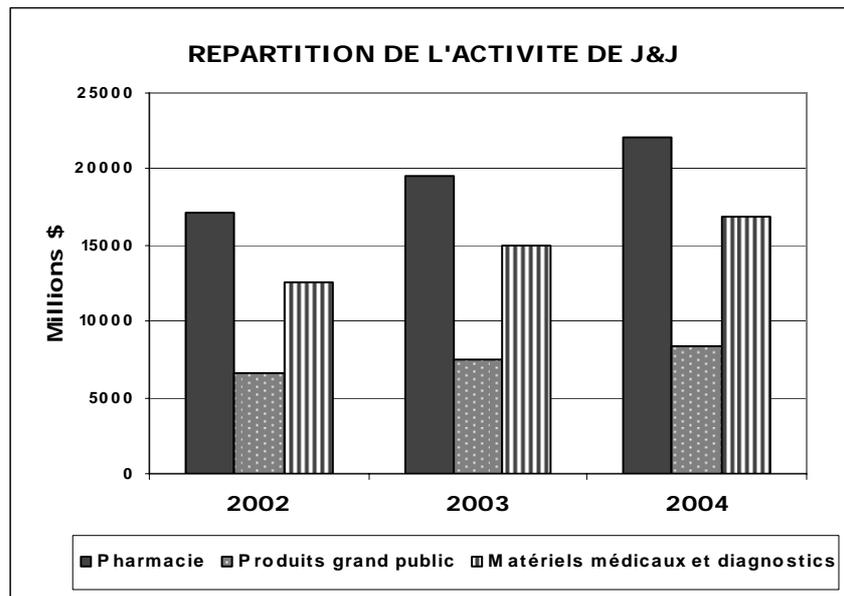
## - ANNEXES-

## L'ACTIVITE DE JOHNSON &amp; JOHNSON

Johnson & Johnson est un groupe diversifié dans la santé, qui couvre trois segments :

- les médicaments de prescription représentent 47% de son activité (CA 2004 : 22,2 Milliards \$). Cette division a connu une forte croissance (+13% respectivement en 2004 et 2003).

Ce segment a bénéficié d'acquisitions. Quelques exemples : L'acquisition d'Ortho Biotech (biotechnologie) ; en 1999, la fusion avec Centocor (US), société de biotechnologie américaine, lui permet d'accéder aux anticorps monoclonaux ; en 2001, il fusionne avec Alza (US). Cette opération de 12,3 milliards de dollars a été la plus importante du groupe. En 2004, il acquiert Guidant Corp., l'un des leaders mondiaux du traitement des maladies cardiaques et vasculaires. La même année, il acquiert Egea Biosciences, lui donnant accès au biomédicament et à la technologie des protéines thérapeutiques.



Source : rapport annuel

- les matériels médicaux et diagnostics (CA 2004 : 16,9 Milliards \$, soit 35,7% des ventes).

- les produits grand public (CA 2004 : 8,33 Milliards \$, soit 17,6% du CA global) contiennent les produits en vente libre : les médicaments OTC, les pansements, les produits d'hygiène, les dermocosmétiques (Neutrogena, ROC) ;

Les 5ers aires thérapeutiques

- le système nerveux central,
- l'oncologie
- les maladies infectieuses
- arthrite, maladie immune,
- inflammatoire.

5ers axes de recherche

- le système nerveux central
- l'oncologie
- l'anti-douleur
- l'hématologie
- les maladies infectieuses.

**- CHIFFRES CLES -**

En millions de dollars.

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	47348	41862	36298
- CA à l'étranger	41%	40%	38%
<b>Fonction production</b>			
- Coût des ventes	13422	12176	10447
- marge	33926	29686	25851
- marge / CA	71,7%	70,9%	71,2%
<b>Coût comm. et adm.</b>	15860	14131	12216
- Coût comm et adm. /CA	33,5%	33,8%	33,7%
<b>R&amp;D</b>	5203	4684	3957
- en % du CA	11,0%	11,2%	10,9%
<b>Investissements (1)</b>	2175	2262	2099
- en % du CA	4,6%	5,4%	5,8%
<b>Résultat net</b>	8509	7197	6597
- en % du CA	18,0%	17,2%	18,2%
<b>Effectifs</b>	109900	110600	108300

(1) additions to property, plant and equipment

Source: rapport annuel





Douzième laboratoire sur le marché pharmaceutique mondial, l'américain Lilly a enregistré en 2004 un chiffre d'affaires de 13,9 milliards de dollars.

Le groupe a son activité principale dans la pharmacie de prescription (CA : 13,06 milliards de dollars, il a aussi une activité marginale « santé animale » (798.7 millions de dollars), soit 6.1% du chiffre d'affaires global.

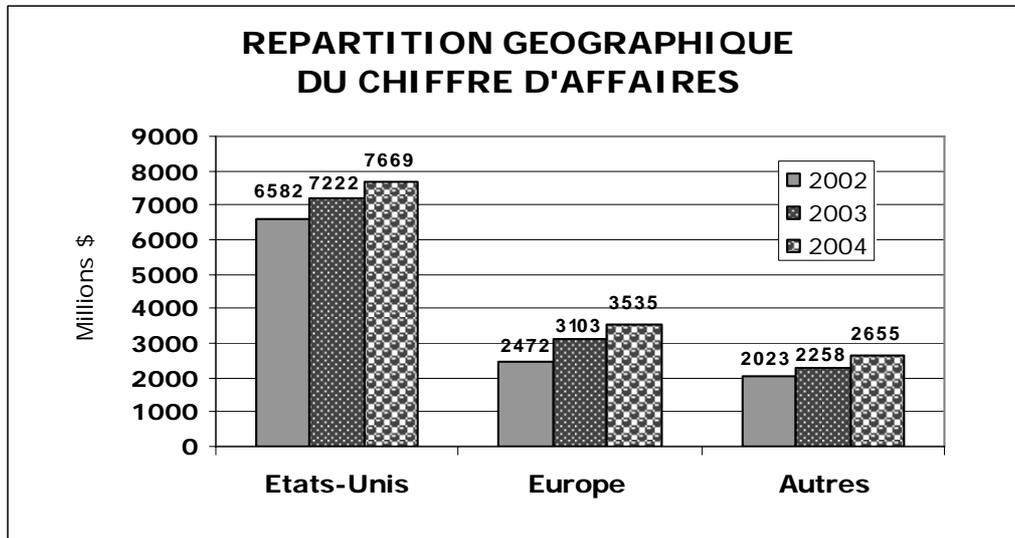
Lilly a su faire face à la chute des ventes du Prozac sur le marché américain (- 73% en 2002 par rapport à 2001, année où les brevets couvrant le produit phare sont tombés dans le domaine public en août 2001) conduisant au recul de son chiffre d'affaires global de 4% en 2002. Sa principale molécule est Zyprexa, contre la schizophrénie, avec un chiffre d'affaires de 4,28 milliards de dollars en 2004.

Mais grâce aux nouvelles molécules lancées en 2003 et 2004 et six autres qui devraient l'être avant 2008, de nouvelles bases devraient permettre aux médicaments éthiques de poursuivre leur croissance.

En février 2004, il acquiert Applied Molecular Evolution (U.S.) renforçant sa position dans les biothérapies.

Comme tous les groupes américains, il reste très présent aux Etats-Unis, mais augmente sa part de marché à l'étranger.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE



Source : rapport d'activité.

Le chiffre d'affaires global a augmenté de 10 % en 2004 pour atteindre 13,86 milliards de dollars en 2004.

**La part relative des Etats-Unis demeure prépondérante** : 55% du chiffre d'affaires global, d'après le rapport d'activité, reconquérant la part perdue après la chute des ventes du Prozac, un anti-dépressif, en 2002.

**L'Europe occidentale (26% du CA global) bénéficie d'une forte progression** : +14% en 2004, +26% en 2003. Ses principaux marchés sont le Royaume-Uni (5%), la France (4%), l'Allemagne (3%), l'Italie (2%).

**Les « Autres » pays, comprenant le Japon, réalisent 19% du chiffre du groupe. Leur part a augmenté de 18% en 2004 par rapport à 2003.** Le Japon représente le principal marché avec 4% de son chiffre d'affaires. La société souhaite d'ailleurs s'y renforcer et être parmi les dix premières sociétés pharmaceutiques en 2010. Cette zone géographique connaît la plus forte croissance dans l'augmentation des équipements et des propriétés : +134% par rapport à 2002.

En **Chine**, Lilly a déjà une unité de fabrication à Suzhou et une trentaine de représentations commerciales dispersée à travers le pays, employant 800 personnes environ.<sup>1</sup> Le groupe a signé des accords de recherche globale dans le but de réduire les coûts et d'accélérer le développement des nouvelles molécules.

<sup>1</sup>) Scrip.Lilly in novel China Research tie-up – 3 décembre 2003.

## LILLY DANS LE MONDE



Source : rapport d'activité 2003

## LILLY EN FRANCE

CA en 2004 : 1.846 milliard €  
Exportations : 1.392 milliard €, soit 75% du CA.  
Nombre d'employés : 1 950

Lilly France représente la 4<sup>ème</sup> filiale du groupe après les Etats-Unis, le Japon et l'Allemagne.

➔Siège social : Suresnes - 950 personnes dont 400 pour le siège et 500 pour la visite médicale.

➔Site de production.

Fegersheim (Alsace) : CA : 1 milliard € ; 1 950 salariés.

- Ses compétences clés sont la formulation et le remplissage de protéines. La production sous isolateur stérile, la lyophilisation de substance hautement active, le remplissage de cartouches et le montage de stylos injecteurs.
  
- Les médicaments :
  - Insulines biogénétiques (gamme Hurmuline, gamme Hurmalog)
  - Hormones de croissance recombinante (gamme Umatrope)
  - Hormone parathyroïdienne (Forsteo ®)
  - Anticancéreux : Alimta ®, Gemzar ®.

- LOCALISATION DES SITES DE PRODUCTION -

Les sites de production sont répartis dans quatorze pays. La majorité des matières actives des médicaments sont fabriqués par Lilly. Mais trois d'entre eux sont fabriqués par d'autres compagnies :

- Actos (diabète de type II) par TaKeda Chemical Industries, Ltd,
- ReoPro par Centocor,
- Xigris par Larza Biologics et DSM.

AMERIQUES	EUROPE	ASIE/OCEANIE	MOYEN-ORIENT
<p>- <u>Etats-Unis</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lilly Technology Center (Indianapolis)</li> <li>• Clinton Laboratories (Indianapolis)</li> <li>• Greenfield (Indianapolis)</li> <li>• Tippecanoe Laboratories (Indianapolis)</li> <li>• Prince William Country (Virginie)</li> </ul> <p>- <u>Porto Rico</u> :</p> <p>3 unités de fabrication</p> <p>- <u>Brésil</u></p> <p>- <u>Mexique</u></p>	<p>- <u>Allemagne</u></p> <p>. <u>Espagne</u></p> <p>. <u>France</u></p> <p>. <u>Irlande</u></p> <p>. <u>Italie</u></p> <p>. <u>Royaume-Uni</u> :</p> <p>- Merseyside</p> <p>- Spike</p>	<p>- <u>Chine</u> *</p> <p>- <u>Corée</u></p> <p>- <u>Japon</u></p> <p>- <u>Pakistan</u></p>	<p>- <u>Egypte</u> *</p>

\* : joint-venture.

Source : Lilly

**- LES SITES DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT -**

Les sites de R&D sont situés principalement aux Etats-Unis et en Europe.

**AMERIQUES**

PAYS	ACTIVITES R&D
<p><u>Etats-Unis.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lilly Corporate Center (Indianapolis)</li> <li>• Lilly Laboratory for Clinical Research. Université d'Indiana (Indianapolis)</li> <li>• Lilly Technology Center (Indianapolis)</li> <li>• Greenfield (Indianapolis)</li> <li>• Tippecanoe Laboratories (Indianapolis)</li> <li>• Applied Molecular Evolution (Californie)</li> </ul>	<p>Recherche</p> <p>1<sup>ère</sup> phase des recherches cliniques</p> <p>Développement</p> <p>Toxicologie, santé animale.</p> <p>Développement</p> <p>Recherche.</p>
<p><u>Canada.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunnybrook</li> </ul>	<p>Recherche bioanalytique pour les nouveaux médicaments.</p> <p>Laboratoire de recherche analytique : nouvelles méthodes analytiques, élargissement des gammes.</p>

## EUROPE

PAYS	ACTIVITES R&D
<b>Allemagne :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hambourg.</li> </ul>	Développement de nouvelles substances actives à partir de la recherche fonda-mentale jusqu'aux essais cliniques.
<b>Belgique :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mont-Saint-Guilbert</li> </ul>	Phase d'optimisation d'une molécule can-didate au développement en partenariat avec les centres de recherche Lilly.
<b>Espagne :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alcohendas</li> </ul>	Chimie médicale.
<b>Royaume-Uni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erl Wood</li> </ul>	Quartier général européen concernant la recherche et développement
<b>Hongrie</b>	Centre de recherche & développement envisagé

## ASIE / OCEANIE

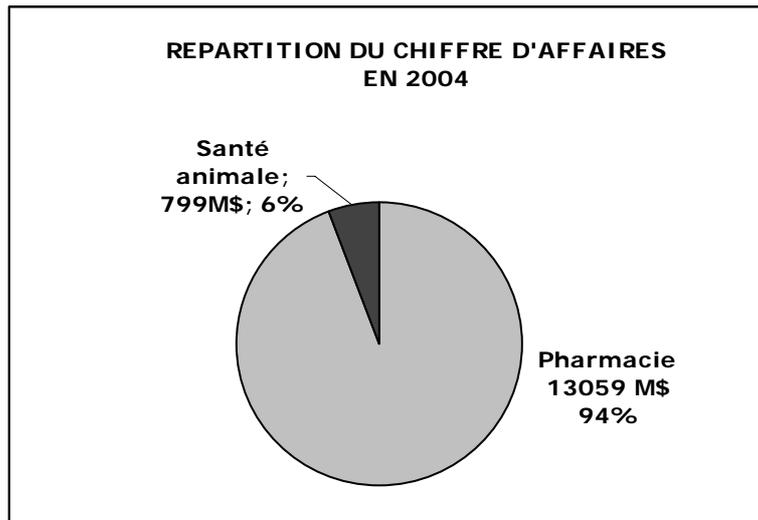
PAYS	ACTIVITES R&D
<b>Singapour :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>.Lilly-NVS Centre</li> <li>Lilly Systems Biology</li> </ul>	<p>Joint-venture entre Lilly, l'université Natio-nale de Singapour et l'Agence pour la Science, la Technologie et la Recherche (ASTAR) : recherche clinique.</p> <p>Recherche sur les systèmes biologiques complexes.</p>
<b>Australie</b>	Joint-venture
<b>Japon</b>	

Source : Lilly

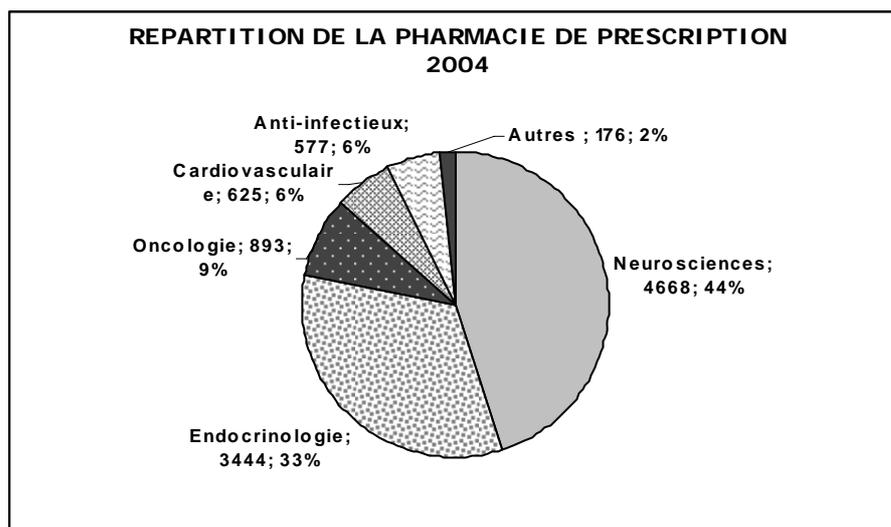
La recherche clinique est conduite dans plus de 60 pays à travers le monde.

**- ANNEXES -****- L'ACTIVITE DE LILLY -**

Lilly est principalement présent dans la pharmacie de prescription (94%). La santé animale ne représente que 6 % de son chiffre d'affaires.



Source : rapport annuel

**REPARTION DE LA PHARMACIE DE PRESCRIPTION**

Source : rapport annuel

## 5ères aires thérapeutiques

- Neurosciences
- Endocrinologie
- Oncologie
- Cardiovasculaire
- Anti-infectieux

## 4ers axes de recherche

- Neurosciences
- Oncologie
- Endocrinologie
- Recherche cardio-vasculaire

## CHIFFRES CLES

(En millions de dollars US)

	2004	2003	2002
<b>chiffre d'affaires</b>	13 858	12 583	11077,5
- CA à l'étranger	45%	43%	41%
<b>Fonction production</b>			
- coûts des ventes (CV)	3 224	2675,1	2176,5
- marge (CA-CV)	9 907	9 907	8 901
- marge/CA	78,7%	78,7%	80,4%
<b>Fonction adm. et comm.</b>			
- frais adm. et market.	4 284	4055,4	2424
- en % du CA	32,2%	32,2%	21,9%
<b>Résultats nets</b>	1 810	2560,8	2707,9
- en % du CA	20,4%	20,4%	24,4%
<b>Recherche et développement</b>	2 691	2350,2	2149,3
- en % du CA	19,4%	18,7%	19,4%
<b>Investissements</b>	1 898	1706,6	1 130,90
- en % du CA	13,6%	13,6%	10,2%
<b>Effectifs</b>	44.500	46100	43700

Source : rapport d'activité.



MERCK & Co
------------

Avec un chiffre de 22.94 milliards de dollars en 2004, Merck & Co se situe au 5ème rang mondial.

Le groupe s'est spécialisé dans la recherche, le développement, la production et la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques sous les noms de Merck & Co aux Etats-Unis, en Asie et en Afrique et de Merck, Sharp & Dohme (MSD) en Europe.

Celui-ci s'est recentré sur les éthiques en ayant déjà cédé ses activités de génériques aux Etats-Unis et en France. En 2002, Merck & Co a annoncé sa volonté de se séparer de Medco Health, un PBM<sup>2</sup> acquis en 1993. Sa cession s'est concrétisée par un spin-off à la mi-2003.

En 2003, le groupe acquiert les 49% restants qu'il ne détenait pas encore du Japonais Banyu pour 1.5 milliard \$. Le groupe contrôle dorénavant du capital de Banyu, spécialisé dans les domaines de l'hypertension, des anti-inflammatoires et des antibiotiques.

Comme certains de ses pairs, le groupe doit faire face à la compétition des génériques pour certains de ses blockbusters, notamment le Zocor, un dyslipidémiant, dont le chiffre d'affaires a atteint 5,9 milliards de dollars en 2004, et au retrait volontaire du marché du Vioxx (arthrose), en septembre 2004, en raison d'un risque cardio-vasculaire accru<sup>3</sup>.

Le groupe reste hostile à tout projet de fusion ou de rapprochement avec une autre compagnie pharmaceutique. Il tient à développer une politique de collaboration avec d'autres laboratoires (exemple d'accords importants concernant le développement et la commercialisation de molécules (exemple, en 2004, avec Bristol-Myers-Squibb, Lundbeck, en 2000 avec Schering Plough).

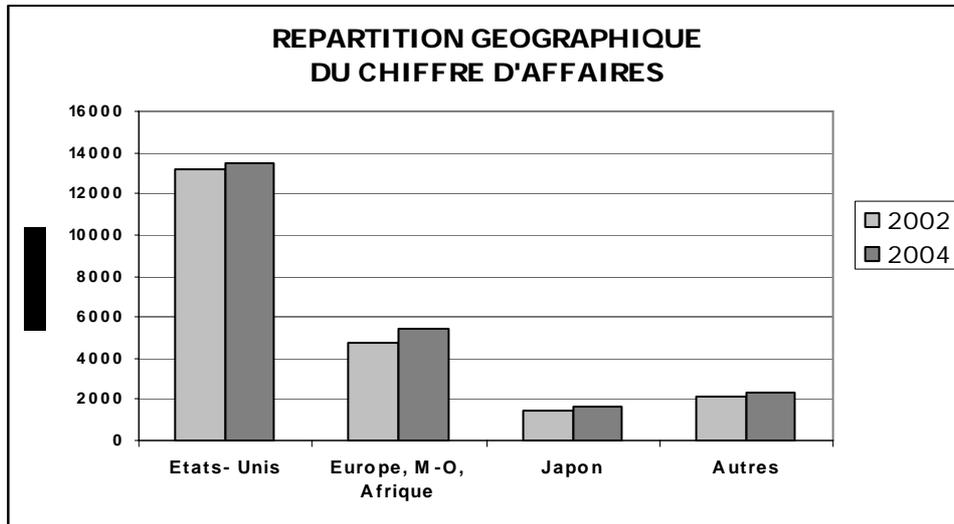
Si le groupe réalise presque 60% de son chiffre d'affaires aux Etats-Unis, l'acquisition au Japon de Banyu et les nombreuses alliances signées notamment avec des sociétés européennes indiquent bien la volonté de se diversifier géographiquement à long terme.

---

<sup>2</sup> Pharmaceutical Benefit Management représente un intermédiaire entre les sociétés de Managed care et les firmes pharmaceutiques.

<sup>3</sup> En 2003, Vioxx avait réalisé un chiffre d'affaires de 2,569 milliards \$ ; en 2004, son chiffre est de 1,489 milliards \$. Source : Merrill Lynch.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE



Source: Merck & Co

Le groupe, par ses origines, est très présent aux Etats-Unis : 58,70 % des ventes des médicaments de prescription y sont réalisées en 2004, d'après le rapport d'activité, en baisse par rapport aux années précédentes qui affichaient un ratio de 61.3% en 2002 et même 63% en 2001. Cette évolution montre l'intérêt du groupe pour une plus forte internationalisation afin de diversifier ses revenus sur le long terme.

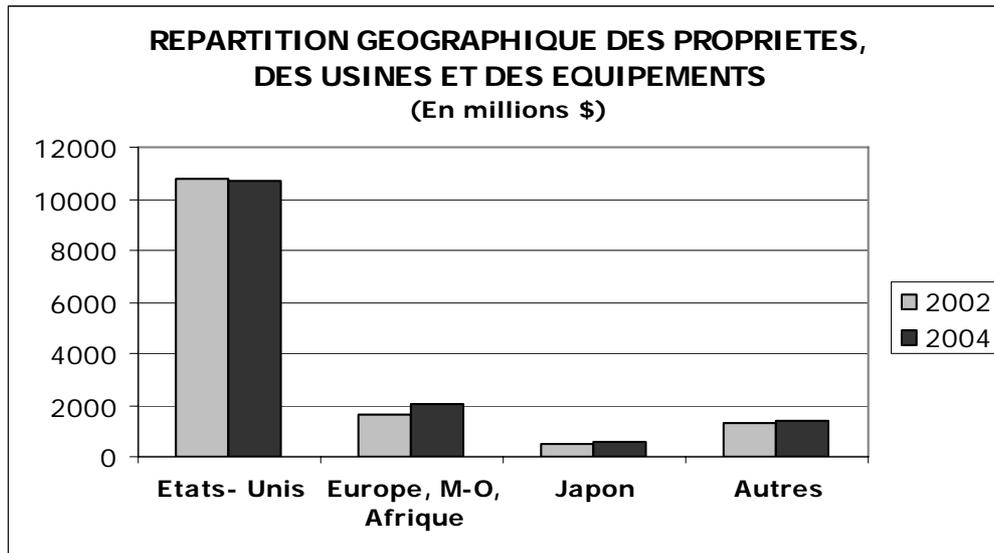
En Europe, Merck & Co renforce sa présence. Ses principaux marchés sont le Royaume-Uni, l'Allemagne, la France et l'Italie. Chacun d'entre eux représenteraient 3 % du chiffre d'affaires du groupe<sup>4</sup>. Il développe des alliances avec des compagnies de biotechnologies européennes. Entre 2000 et 2003, 21% des compagnies partenaires étaient basées en Europe.

Bien que les ventes semblent assez stables (7,3 % du CA du groupe), la récente prise de contrôle de Banyu (Japon) en avril 2004, marque l'intérêt pour le Japon (deuxième marché mondial) et le marché asiatique. Banyu représente la plus importante filiale du groupe hors Etats-Unis. L'Asie, hors Japon représenterait 2% du chiffre d'affaires du groupe (cf. note3).

Dans l'avenir, Merck & Co pourrait entrevoir d'augmenter ses parts de marché à travers des acquisitions et des accords de licences dans de nouveaux marchés géographiques lui permettant ainsi de combler la perte des protections des brevets aux Etats-Unis de médicaments phares (ex : Zocor (dyslipidémie) en 2007, Fosamax (ostéoporose) en 2008).

Il tient à poursuivre une importante politique de collaborations avec d'autres laboratoires ou de sociétés de biotechnologies : 50 nouvelles alliances et accords de licence ont été conclus en 2004 et 47 en 2003.

<sup>4</sup> SG Cowen & Co – IMS. Pharmaceutical Industry Pulse. March 2005.



Source : rapport d'activités

En 2004, la répartition des propriétés, usines et équipements reste à peu près identique, sauf l'Europe connaît une très légère croissance (+ 1,8 %).

## SITUATION EN FRANCE

MERCK & DOHME - CHIBRET  
CA en 2004 : 870 millions €  
Dont export 32%

Effectifs : 2 600 personnes

- Siège social à Paris - 260 personnes

- Production

- La Vallée à Saint Germain - Laprade (près du Puy-en-Velay) - 220 personnes hautement qualifiés.

Une des neuf usines de chimie fine du groupe MSD :  
Fabrication de six principes actifs de médicaments.

Six molécules sont synthétisées : le losartan, principe actif du Cozaar (antihypertenseur), l'indométacine (anti-inflammatoire), principe actif d'Indocid , le maléate de Timolol, principe actif du Cosopt (antiglaucomateux), l'amitriptyline, principe actif d'Elavil ( antidépresseur), le cyproheptadine, principe actif de Périactine ( antihistaminique) ,et le bromure de Benzododecinium , un antiseptique local.

- Mirabel à Riom (Clermont-Ferand) - 721 personnes

Centre mondial de production stérile.

Exporte dans les pays du monde entier.

Production de produits antibiotiques (Invanz dont la matière active, l'ertapenem, est fabriqué à Cherokee, en Pennsylvanie (Etats-Unis). La construction d'un second atelier Invanz est actuellement à l'étude.

Production de produits ophtalmologiques (les unit-doses, produits ophtalmologiques contenus dans une pipette à usage unique et Ocumeter Plus).

- Centre de recherche :

- Riom - 152 personnes

Centre d'évaluation de l'innocuité des médicaments.

- Centre d'Administration et de Documentation Médicale

- Clermont-Ferrand - 100 personnes.

## LOCALISATION DES SITES A TRAVERS LE MONDE

Au niveau mondial, le groupe détient 10 sites chimiques (production de matières actives), 21 sites pharmaceutiques et 16 centres de distribution, répartis dans 25 pays.

Leur localisation est connue, mais il n'est pas fait la distinction entre les différentes activités. On note la présence importante du groupe américain aux Etats-Unis et à Porto Rico, conséquence de la nationalité du groupe et de sa forte implantation jusqu'à une date récente aux Etats-Unis.

Amériques	Europe	Asie / Océanie	Afrique
<b>Canada :</b> Toronto, Kirkland, Vancouver  <b>Etats-Unis :</b> Rahway, Somerset, Stonel, Wilom, Reno, Atlanta, Flint Riva, Cherokee, West Point  <b>Porto Rico :</b> Arecibo, Barcelmeta, Cagnas, Carolina  <b>Argentine :</b> Buenos Aires  <b>Brésil :</b> Campinas  <b>Chili :</b> Santiago  <b>Colombie :</b> Bogota  <b>Equateur :</b> Quito  <b>Mexique :</b> Mexico, San José  <b>Perou :</b> Lima  <b>Vénézuéla :</b> Caracas	<b>Espagne :</b> Alcala Coslada Quely  <b>France :</b> Clermont-Ferrand, La Vallée  <b>Irlande :</b> Ballydire  <b>Italie :</b> Pavi  <b>Pays-Bas :</b> Haarlem, Hoofddorp  <b>Royaume-Uni :</b> Camlington, Ponders End, Hoddesdon	<b>Australie :</b> South Granville  <b>Chine :</b> Hangshou  <b>Inde :</b> Karachi  <b>Japon :</b> Okazaki Shihung City  <b>Singapour</b>	<b>Afrique du Sud :</b> Midranch

Source : Merck & Co

## LES SITES DE R&amp;D

Merck & Co a douze centres de recherche de niveau mondial : 1 au Canada, 5 aux Etats-Unis, 5 en Europe, 1 au Japon.

<i>SITES</i>	<i>Nombre de personnes</i>	<i>Objectifs ou Aires thérapeutiques</i>
<p><b>Amériques</b></p> <p>- <b>Canada :</b>  . Center for Therapeutic Research :  . Montréal, Québec</p> <p>- <b>Etats-Unis :</b>  . Rahway (New Jersey),  . West Point (Pennsylvanie)  . San Diego (Californie)  . Boston (Massachusetts)</p> <p>- Rosetta Inc Pharmaceuticals, filiale à 100 % de Merck, Kirland (Washington)</p>	<p>300 personnes hautement qualifiées</p> <p>nc</p> <p>nc</p> <p>nc</p> <p>300 chercheurs</p> <p>nc</p>	<p>- maladies respiratoires,  - anti-inflammatoires,  - maladies du système osseux  - SNC  - diabète</p> <p>nc</p> <p>nc</p> <p>nc</p> <p>- Oncologie, obésité, maladie d'Alzheimer.</p> <p>- Développement de nouvelles technologies pour la recherche.</p>
<p><b>Asie</b></p> <p>- Japon :</p> <p>. Banyu Pharmaceutical Co.  . Tsukuba City</p>	<p>nc</p>	<p>R&amp;D, Fabrication, Marketing et vente des cardio-vasculaires, d'anti-inflammatoires et des antibiotiques.</p>

<p><b>Europe</b></p> <p>- <b>Espagne</b>  . Centro de Intigaciones Basica (CIBE)  . Madrid</p> <p>- <b>Italie</b>  . Institute for Research in Molecular Biology  Pomezia</p> <p>- <b>France</b>  . Laboratoire MSD,  Chibret Research Center  Riom</p> <p>- <b>Royaume-Uni</b>  -MSD Development La-  boratoires :  . Hoddesden,  . Herts</p> <p>Neuroscience Research Center  at Terlings Park  . Harlow (Essex)</p>	<p>nc</p> <p>nc</p> <p>152 personnes</p> <p>nc</p> <p>nc</p>	<p>Recherche de molécules ayant une potentialité d'accéder au marché. Une récente découverte est un antifongique.</p> <p>Hépatite C Infection</p> <p>Centre d'évaluation de l'in-nocuité des médicaments.</p> <p>Ce centre de recherche et développement joue un rôle principal dans le déve-loppement commercial des nouveaux produits.</p> <p>Système nerveux central  Maladies neurologiques et  psychiatriques.</p>
--	--	---

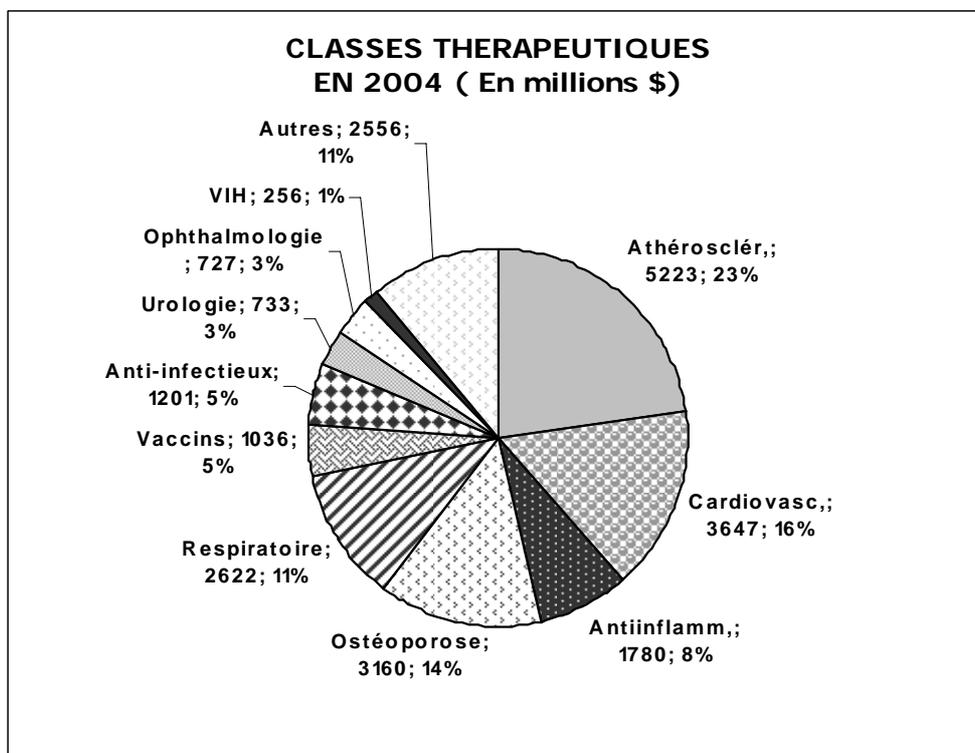
Source : Merck & Co.

## - ANNEXES-

ACTIVITE DU GROUPE

L'activité du groupe est axée sur les médicaments de prescription

## PRINCIPALES CLASSES THERAPEUTIQUES



Source : Rapport d'activités

Le groupe a l'intention de s'introduire dans de nouvelles classes thérapeutiques comme le système nerveux central, l'oncologie et le diabète lesquelles offrent des perspectives de croissance importantes.

## LES 5ers AXES DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

- Obésité,
- Alzheimer,
- Diabète,
- Anti-inflammatoires,
- Respiratoires.
  
- Les vaccins

## CHIFFRES CLES

<i>(En millions \$)</i>	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	22939	22486	21446
<b>Coût des ventes</b>	4960	4315	3907
marge (CA-CV)	17979	18171	17539
marge/CA	<b>78%</b>	<b>81%</b>	<b>82%</b>
<b>Bénéfice net</b>	5813	6831	7150
BN/CA	<b>25%</b>	<b>30%</b>	<b>33%</b>
<b>R&amp;D</b>	4010	3178	2677
R&D/CA	<b>17%</b>	<b>14%</b>	<b>12%</b>
<b>Investissements</b>	1726	1916	2128
I/CA	<b>8%</b>	<b>9%</b>	<b>10%</b>
<b>Nombre d'employés</b>	62600	63200	77300

Source: rapport annuel



<b>NOVARTIS</b>
-----------------

Formé en 1996 par la fusion de deux laboratoires suisses, Ciba-geigy et Sandoz, Novartis est situé au 6ème rang mondial avec un chiffre d'affaires de 24.2 milliards de dollars en 2004.

Depuis 2000, Novartis a amorcé un mouvement de recentrage sur la santé en cédant ses activités Agribusiness, Nutrition diététique et fonctionnelle, Food & Beverage.

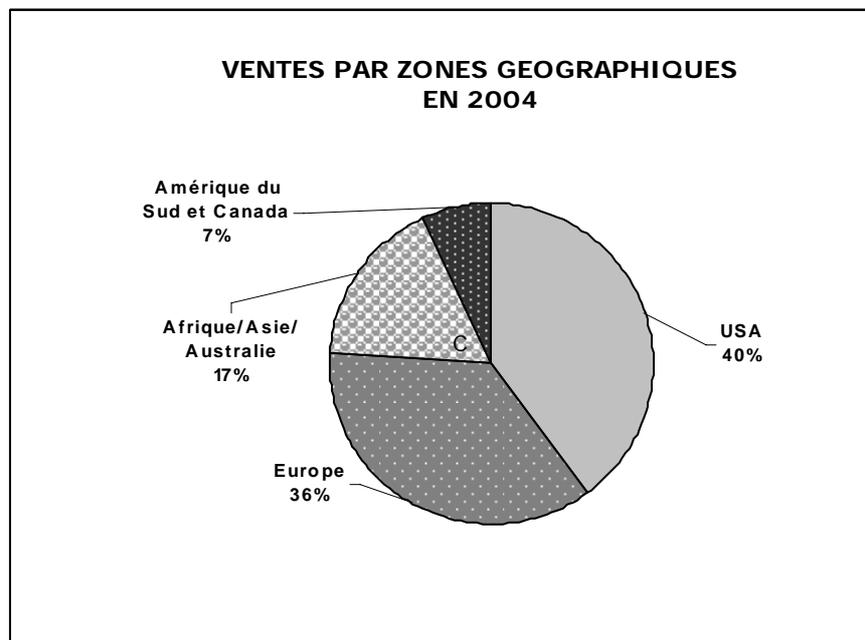
Il s'est renforcé dans la pharmacie par diverses acquisitions principalement dans le segment des génériques : en 2000, il acquiert l'activité générique de BASF en Europe, celle de Bristol-Myers Squibb aux Etats-Unis (Apothecon), et Labinca, laboratoire de génériques argentin. En 2001, il acquiert Lagap Pharmaceuticals (génériques) en Grande-Bretagne, le génériqueur slovène Lek en 2002, le laboratoire canadien de génériques Sabex en 2004, qui lui permet de renforcer sa présence au Canada et aux Etats-Unis. Début 2005, Novartis acquiert Hexal, un fabricant allemand de génériques, puis en juillet 2005, il acquiert Consumer Medicines (OTC) de Bristol Myers Squibb et septembre, il lance une offre d'achat de 4.5 milliards de dollars sur Chiron, pour acquérir la totalité de la société. Novartis fait ainsi son entrée dans les vaccins et les produits sanguins et développe son champ d'action dans les applications des biotechnologies pour les traitements des cancers et des maladies infectieuses.

Ces dernières années, Novartis a acquis une part dans le capital de Roche : fin 2002, il contrôlait 32.7% des droits de vote, en 2004, il en détient 33.3%. Il contrôle également 42% du capital de la société américaine de biotechnologie Chiron.

Dans le domaine de la R&D, ces centres se situent sur les trois principaux continents : Europe, Etats-Unis et Asie. Novartis réfléchit à un renforcement de ces centres de R&D en Asie (Chine et Inde).

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

99% du chiffre d'affaires sont réalisés hors de Suisse. Les Etats-Unis représentent son premier marché.



Source : Novartis

Les autres principaux marchés - hors Etats-Unis - sont le Japon, la France et l'Allemagne.

## PRINCIPAUX PAYS POUR NOVARTIS

PAYS	CHIFFRE D'AFFAIRES NET		ACQUISITIONS D'IMMOBILISATIONS CORPORELLES		CAPITAL D'EXPLOITATION net	
	2004	2003	2004	2003	2004	2003
Suisse	330	319	226	177	12.204	10.631
Etats-Unis	11.258	10.280	302	388	6.316	6.149
Japon	2.424	2.065	21	14	1.113	857
France	1.692	1.423	19	17	780	690
Allemagne	1.596	1.479	36	39	-121	30
Royaume-Uni	979	789	154	194	1.180	1.008
Autriche	245	224	106	170	1.043	946
Slovénie	112	103	130	103	1.222	1.048
Singapour	23	20	70	9	82	17
Divers	9.588	8.162	205	218	2.364	1.854
Total du Groupe	28.247	24.864	1.269	1.329	26.183	23.230

Source : rapport annuel

Depuis quelques années, Novartis s'est renforcé notamment dans les génériques. Le rachat du génériqueur slovène Lek lui a permis d'accéder à ses moyens de production. Lek possède des filiales en Autriche, en Bulgarie, en Croatie, en Macédoine, au Nigeria, au Pakistan, en Pologne, en République Tchèque, en Russie, en Slovaquie et aux Etats-Unis. Il a l'intention d'exporter vers l'Europe centrale et l'Europe du Sud-Est.

Ces dernières années, les croissances les plus importantes se font à Singapour (acquisitions d'immobilisations corporelles), au Japon et en Slovénie.

- L'ACTIVITE EN FRANCE -  
 CA en 2004 : 1414 millions €  
 Dont export : non communiqué  
 Effectif : 3027 personnes, dont 2428 en pharmacie.

- Siège social : Rueil Malmaison

- Trois sites de production à Huningue (Alsace)

- **Le centre de production biotechnologique : Biotechnicum (174 salariés)**

Ce centre est destiné à la production mondiale de la substance active d'un médicament antiasthmatique.

- **Une usine pharmaceutique spécialisée dans les formes liquides et les suppositoires (350 personnes).**

Elle est spécialisée dans la fabrication de suppositoires et de formes liquides de médicaments destinés à l'homme. Elle assure également le conditionnement secondaire de produits stériles.

Ce site produit pour le monde entier, y compris les Etats-Unis.

Sa production est destinée à hauteur de 80% à l'exportation.

25 millions d'unités sont sorties de ses chaînes de production en 2004.

- Pour mémoire : **Une usine de produits de santé animale (59 personnes)**. Elle est la deuxième unité de production de Santé animale du groupe derrière celle de Shanghai (Chine).

- Deux centres pour le développement pharmaceutique.

- **Le centre Régate à Orléans-la-Source (35 collaborateurs)**

Ses missions principales sont :

- de travailler au développement de formes pharmaceutiques orales solides pour les nouvelles molécules issues de la recherche de Novartis. Il gère ainsi la conception, et le choix des formulations, ainsi que la production de lots à petite échelle pour les études cliniques menées chez l'homme.
- De préparer au mieux la fabrication du médicament à échelle industrielle par les centres de production du groupe.

- **Le laboratoire de développement de Sandoz France à Aubervilliers (hauts-de-Seine)** 12 personnes.

Ses missions principales sont :

- De travailler au développement galénique et analytique de produits génériques,
- De sécuriser les sources de principes actifs des produits génériques commercialisés,
- De suivre les études de stabilité des produits génériques commercialisés.

- **Un centre de bioanalyse et de pharmacocinétique à Rueil Malmaison** : 35 personnes

Le département français de Bioanalyse et Pharmacocinétique (BAPK) est l'un des trois centres à vocation internationale de Novartis. Chaque année, 80 000 échantillons en provenance d'études cliniques internationales y sont analysés.

- **Le développement clinique** (90 personnes)

En 2004, 107 études ont été menées, incluant 5 170 patients, soit 5% du nombre de patients inclus dans les essais cliniques du groupe au plan mondial.

- LOCALISATION DES SITES DE PRODUCTION<sup>5</sup> -  
(Sites concernant les médicaments humains)

Pour la division Pharma :

**En gras et en italiques quand il s'agit de production de matière active,**

Souligné quand il s'agit d'unités de biotechnologie

EUROPE

PAYS	Pharma	Sandoz	Consumer Health
Allemagne	Wehr	Ismaning Francfort	Munich
Autriche		Kundl	
Espagne	Barcelone	Barcelone	
<b>France</b>	Huningue		
Grande-Bretagne	Frimley/Camberley <i>Grimby</i>		Horsham
Irlande	<i>Ringaskiddy</i>		
Italie	<i>Torre Torre</i>	Rovereto	
Pays-Bas		Weesp	Breda
Pologne		Strykow (Lek)	
Slovénie		Ljubljana (Lek)	
Suisse	<u>Bâle</u> <u>Bâle</u> <i>Schweizerhalle</i> Stein Hettlingen		Nyon
Turquie	Levent		

<sup>5</sup> Les sites pris en compte sont ceux dont la participation est supérieure à 50% (Exemple : Roche, dont Novartis détient 33% du capital, n'est pas comptabilisé ici).

AMERIQUES

PAYS	PHARMA	SANDOZ	CONSUMER HEALTH
Brésil	<i>Resende</i> Taboa da Serra		
Canada	Boucherville, Québec Sabrex Inc.		
Colombie	Santafé de Bogota		
Etats-Unis	Suffern Emeryville (Chiron)	Princeton	Parsippany
Mexique	Tlalpan		

ASIE / OCEANIE

PAYS	PHARMA	Sandoz	Consumer Health
AUSTRALIE			Mulgrave
BANGLADESH	Dhaka		
CHINE	Pékin		
INDE	Mumbai	Mumbai	
INDONÉSIE	Citirenjo		
JAPON	Sasayama		
PAKISTAN	Karachi		
TAIWAN	Taipei		

AFRIQUE

PAYS	PHARMA	SANDOZ	CONSUMER HEALTH
AFRIQUE DU SUD	Johannesbourg		
EGYPTE	Le Caire		
MAROC	Casablanca		

Source : Novartis

## - LES CENTRES DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT -

La recherche est animée par un réseau à travers le monde, notamment six centres de recherche principaux situés dans cinq pays. Ce sont :

→ *les Novartis Institutes for BioMedial Research (N.I.B.R.), qui englobent toutes les activités de recherche de Novartis à l'échelle internationale, dont la mission est de découvrir des médicaments innovants.*

Les principaux centres sont :

- **Cambridge** (Massachusetts, *Etats-Unis*) : 350 scientifiques à terme.  
Nouveau siège mondial de la recherche  
Aires thérapeutiques : cancer, diabète, maladies cardiovasculaires, maladies infectieuses.  
Plateformes expérimentales
- **Bâle** (Suisse) :  
Aires thérapeutiques : auto-immunités et transplantation, muscles et os, Gastro-intestinaux, neurosciences et oncologie,
- **Horsham** (Royaume-Uni) : 160 employés  
Aire thérapeutique : respiratoires
- **Londres** (Royaume-Uni) : 70 employés
- **Vienne** (Autriche) : Novartis Institute for Biomedical Research : 270 employés  
Aires thérapeutiques : auto-immunité et transplantation
- **Tsukuba** (Japon) : 130 employés  
Aires thérapeutiques : cardiovasculaires, diabète, oncologie.

### LA RECHERCHE NOVARTIS À TRAVERS LE MONDE

Etats-Unis 1 200 employés	Suisse 1 584 employés	Royaume-Uni 274 employés	Autriche 210 employés	Japon 74 employés	Singapour 75 employés
• Diabète	• Maladies osseuses/musculaires/gastro-intestinales	• Douleurs chroniques	• Auto-immunité (y compris dermatologie)	• Assistance à la recherche dans plusieurs domaines pathologiques	• Maladies tropicales
• Maladies infectieuses	• Système nerveux/Ophthalmologie	• Maladies respiratoires			
• Maladies cardiovasculaires	• Oncologie				
• Oncologie	• Transplantation				
• Génomique fonctionnelle	• Génomique fonctionnelle				
• Technologies exploratoires/HTS	• Technologies exploratoires/HTS				
• Voies moléculaires	• Protéases				
• Modèles de maladies	• Modèles de maladies				
• Chimie exploratoire globale	• Chimie exploratoire globale				
• Epigénétique	• IK@N <sup>6</sup>				
• <a href="#">IK@N</a> <sup>7</sup>	RCPG <sup>8</sup>				

<sup>6</sup> [IK@N](#) : système international de gestion des connaissances et de l'outil informatique.

<sup>7</sup> [IK@N](#) : système international de gestion des connaissances et de l'outil informatique.

<sup>8</sup> RCPG : étude des récepteurs couplés aux protéines G.

→ *Les Novartis Corporate Research Institutes*

Mission : découverte de nouveaux traitements et méthodes de prévention pour les principales maladies tropicales (dengue et tuberculose). Les objectifs est de développer au moins deux molécules au stade d'essais cliniques d'ici à 2008 et une molécule à disposition des patients d'ici à 2012.

**Les trois centres :**

- **Institut de génomique de la Fondation de Recherche Novartis (GNF)** situé à La Jolla (Californie) - Plus de 400 employés.

Développement de technologies de pointe en génomique cellulaire, en protéomique, en chimie combi,natoire et en biologie structurale.

- **Institut Friedrich Mieschen (FMI)** à Bâle (Suisse). 280 employés

Ses principaux domaines sont l'épigénétique, le contrôle de la croissance cellulaire, la neurologie.

- **Institut Novartis pour la recherche sur les maladies tropicales (NITD)** à Singapour. 75 employés.

**LES AUTRES CENTRES DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT**

**EUROPE**

PAYS	PHARMA	SANDOZ	CONSUMER HEALTH
Allemagne	Nüremberg		Münich
Autriche	Vienne	Kundl	
Espagne		Les Franqueses del Vallès / Barcelone	
Grande-Bretagne	Frimley/Camberley		
Italie	Origgio		
Slovénie		Ljubljana (Lek)	
Suisse	Stein Bâle		Nyon

AMERIQUES

PAYS	PHARMA	SANDOZ	CONSUMER HEALTH
Canada	Dorval / Montreal Quebec (Sabex)		
Etats-Unis	East Hanover Cambridge (Idenix Pharmaceuticals)	Princeton	Parsifany

ASIE / OCEANIE

PAYS	PHARMA	SANDOZ	CONSUMER HEALTH
Australie	North Ryde		
Japon	Tokyo		

Source : Novartis

Le groupe a donc une présence mondiale et réfléchit à un renforcement de ses centres de recherche et développement en Asie (Chine et Inde).

## - ANNEXES -

## - L'ACTIVITE DE NOVARTIS -

L'activité du groupe est divisée en trois divisions :

- **Pharmaceuticals** (65% du chiffre d'affaires en 2004) comprend les médicaments éthiques, le segment transplantation et celui ophtalmologique.

- **Consumer Health** (24% du chiffre d'affaires) : OTC, Nutrition médicale, 1<sup>er</sup> âge & bébés, CIBA Vision, Animal Health.

- **Sandoz** (11%) : génériques.

DOMAINES THERAPEUTIQUES

- Cardiovasculaires,
- Oncologie,
- Système nerveux
- Pneumologie / dermatologie,
- Transplantation
- Ophtalmologie

5ers AXES DE RECHERCHE

- Oncologie & hématologie,
- Rhumatologie / atteintes osseuses / Affections gastrointestinales/hormonales/ Maladies infectieuses.
- Maladies cardiovasculaires, métabolisme
- Système nerveux central,
- Appareil respiratoire & Dermatologie

## PRINCIPAUX CHIFFRES

en millions \$

COMPTE DE RESULTAT	2004	2003	2002
<b>chiffre d'affaires</b>	28247	24864	20877
- CA à l'étranger	99%	99%	98%
<b>Fonction production</b>			
- coûts des ventes (CV)	6625	5894	4994
- marge (CA-CV)	21622	18970	15883
- marge/CA	77%	76%	76%
<b>Fonction adm. et comm.</b>			
- frais adm. et market.	8873	9325	7948
- en % du CA	31%	38%	38%
<b>Résultat opérationnel</b>	6539	5889	5092
- en % du CA	23%	24%	24%
<b>Résultats nets</b>	5767	5016	4725
- en % du CA	20%	20%	23%
<b>R/D</b>	4207	3756	2843
- en % du CA	15%	15%	14%
<b>Investissements</b>	1269	1329	1068
- en % du CA	4%	5%	5%
<b>Effectifs</b>	81392	78544	72877

Source : rapport annuel



PFIZER
--------

Le groupe américain Pfizer est le n° 1 mondial avec un chiffre d'affaires de 52.5 milliards de dollars en 2004, représentant 9.8% de part de marché mondial. Le deuxième, GlaxoSmithKline déteint 6.3% de part de marché - laissant ainsi au leader une certaine marge.

Il est présent sur plusieurs segments, mais la pharmacie occupe 88% de son chiffre d'affaires. En effet, le groupe s'est recentré sur la santé humaine avec deux acquisitions majeures :

- le 19 juin 2000, Pfizer acquiert Warner Lambert (US) pour 87.4 milliards de dollars,
- et le 16 avril 2003, il acquiert Pharmacia pour 57.8 milliards de dollars.

Il consolide ainsi sa position de n° 1 mondial en suivant une même tactique : plutôt que de choisir un partenaire affaibli dans la seule optique de réduire ses coûts, il sélectionne un laboratoire solide, possédant des molécules importantes (ex : Tahor (Lipitor) de Warner-Lambert). En janvier 2004, Pfizer acquiert Esperion Therapeutics (USA) pour 1.3 milliard \$, lui permettant de s'assurer du contrôle d'un médicament prometteur de l'hypercholestérolémie (ETC-216).

Le groupe possède un nombre important de blockbusters, molécules dont le chiffre d'affaires dépassent le million de dollars (10 médicaments en 2004).

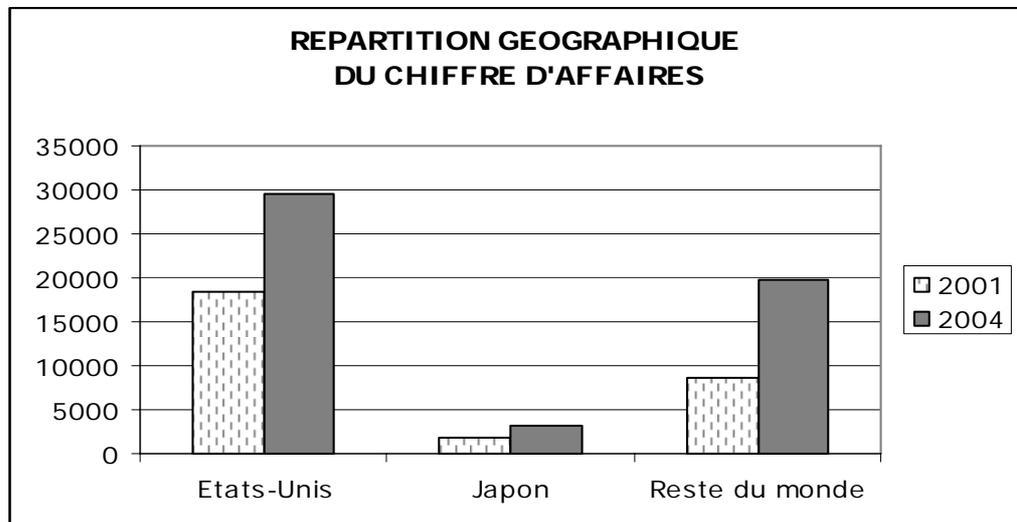
De l'autre côté, il désinvestit les activités jugées non stratégiques (2002 : cession des activités de confiserie et rasage).

Son développement à l'international est une source importante de la croissance future de son chiffre d'affaires. Il possède de nombreux sites à travers le monde, par suite, notamment, de l'acquisition de Pharmacia en 2003.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

Pfizer est fortement implanté aux **Etats-Unis**, il y réalise 56% de son chiffre d'affaires. Pfizer représente 14% du marché américain.

La forte progression du chiffre d'affaires est due à l'intégration des activités de Pharmacia dans les comptes de Pfizer à partir de 2003.



Source : rapport annuel

Le **Japon** (6.2% du chiffre d'affaires) représente le deuxième marché, le nombre de représentants atteint maintenant 3 500 au pays du soleil levant. Il est le premier groupe pharmaceutique en terme de chiffre d'affaires et son objectif est d'atteindre une croissance à deux chiffres : 11% de part de marché contre 7% actuellement. En 2005, Pfizer vise un chiffre d'affaires supérieur à 4 milliards de dollars. Il détient 6% de part de marché.

Par contre, en **Asie** (hors Japon), sa part de marché est faible (1%), mais génère 3% de son chiffre d'affaires.

Les **principaux marchés européens (Royaume-Uni, France, Allemagne et Italie)** comptent pour 16% du chiffre d'affaires du groupe. La croissance a été de 7% en 2004. Pfizer représente 9% de part de marché en Europe.

## - LOCALISATIONS DES SITES -

**Pfizer Global Pharmaceutical** intègre les activités de recherche et développement et de production des produits pharmaceutiques composé de trois départements : **Global Research & Development**, **Pfizer Global Pharmaceuticals** et **Pfizer Global Manufacturing**.

Le groupe a de nombreux sites à travers le monde, dû notamment à l'acquisition de Pharmacia en 2003.

Pfizer souhaite se renforcer en Asie. En 2004, il a ouvert un nouveau site de production de matières actives à Singapour et il a une politique active en Chine<sup>1</sup>.

### LES PRINCIPAUX SITES DE PRODUCTION

**Pfizer Global Manufacturing (PGM)** fabrique dans 81 sites à travers le monde répartis dans 37 pays.

La production se divise en :

- **Drug Substance Plant** : ces usines produisent la matière active mise au point par **Pfizer Global Research and Development (PGRD)**. Ces unités très automatisées ont peu de main d'œuvre. Ils ont des systèmes très perfectionnés de mise au point par ordinateur. Des spécialistes et des techniciens de l'informatique, des ingénieurs, des chimistes, des ouvriers y travaillent. Groton dans le Connecticut et Sandwich en Angleterre sont des exemples d'usines de substances actives.

- **Pharmaceutical Plant** : Aussi connu sous le terme **Drug Finishing**, ces unités transforment la matière active en médicament (pilules, capsules en leur ajoutant des additifs pour le goût). Les médicaments sont généralement conditionnés dans ces usines. Ces unités comprennent des opérateurs, des chimistes, du personnel pour la maintenance technique. Brooklyn, New York and Thane en sont des exemples.

- **Les vaccins et unités de biotechnologie** : Ces usines sont destinées à produire et à développer des vaccins et des médicaments de spécialités pour animaux. Les sites de Lincoln, Nebraska sont des exemples.

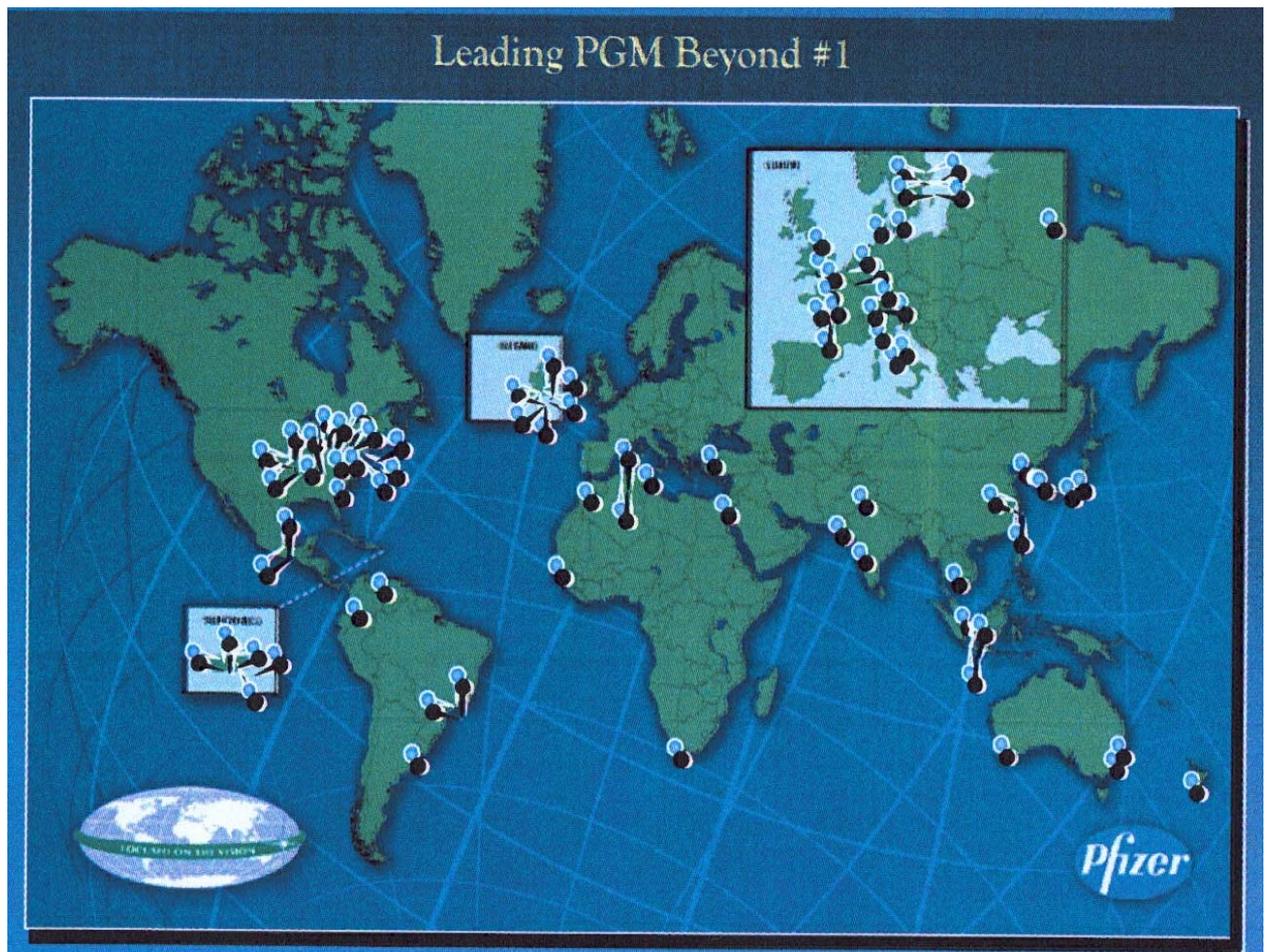
- **Consumer Plants** : Ces unités servent à fabriquer les OTC. Libitz en Pennsylvanie et Parsipany (New Jersey) sont des exemples de ce type d'usines.

---

<sup>1</sup> Pfizer builds up Chinese presence with Shanghai HQ – Scrip . 10 décembre 2004.

Il existe d'autres unités de production pour assurer la fabrication de produits vendus dans les drugstores aux USA, mais qui n'ont pas le statut de médicaments.

Le plus grand nombre de sites de production est concentré aux Etats-Unis et Porto Rico concernant l'Amérique du Nord et en Europe - notamment en Suède (Pharmacia était un groupe de nationalité suédoise), en Allemagne, en France, en Irlande, en Italie, au Royaume-Uni). Le groupe est également présent en Amérique du Sud, en Asie (Japon, Chine, Inde, Indonésie, Singapour où un site vient de s'ouvrir, Australie). Il s'agit ci-dessous que des principales unités.



Le monde est divisé en cinq zones :

- Asie, Afrique/Moyen Orient
- Europe
- Irlande, Singapour
- Amérique latine/Canada
- Etats-Unis.

## PFIZER EN FRANCE

1<sup>ère</sup> filiale du groupe en Europe, 2<sup>ème</sup> groupe en France  
 Première plate-forme de production de Pfizer en Europe.  
 CA en 2003 : 1,911 milliard €, exportation : vers plus de 80 pays  
 Effectifs : 5 000 personnes.

- Siège social à Montrouge.
  
- Quatre sites de production pharmaceutique :
  - Amboise : 670 personnes
  - Angers : 240 personnes
  - Orléans : 550 collaborateurs
  - Val de Reuil : 300 collaborateurs.
  
- Deux centres de recherche :
  - Amboise : recherche préclinique
  - Paris : développement clinique

Capsugel<sup>2</sup>, filiale de Pfizer :

- Ploërmel : production
- Colmar : production

---

<sup>2</sup> Avec plus de dix implantations dans le monde, c'est l'une des sociétés les plus importantes de son secteur.

**LOCALISATION DES « PFIZER GLOBAL MANUFACTURING »  
CONCERNANT LA SANTE HUMAINE  
EN ASIE/AFRIQUE/MOYEN-ORIENT**

PAYS	Unité de matières actives	Production pharmaceutique				Unité de formation	Santé grand public
		Solides	Liquides	Aspé- giques	Spé- cialités		
<b>Algérie</b> - Alger - Bou Ismail		✓ ✓			<b>b</b>	✓	
<b>Australie</b> - Caringbah - Melbourne - Perth - West Ryde			✓	✓	<b>e</b>	✓	
<b>Chine</b> - Dalian - Suzhou - Wuxi		✓ ✓	✓	✓ ✓	<b>i b e</b>	✓ ✓ ✓	
<b>Egypte</b> - Le Caire		✓	✓	✓	<b>i</b>	✓	✓
<b>Inde</b> - Thane		✓	✓			✓	✓
<b>Indonésie</b> - Jakarta (1) - Jakarta (2)		✓ ✓	✓ ✓	✓		✓ ✓	✓
<b>Japon</b> - Nagoya - Tsukuba	✓	✓ ✓		✓	<b>i</b>	✓ ✓	✓ ✓
<b>Corée</b> Séoul		✓				✓	
<b>Maroc</b> - El Jadida		✓	✓			✓	
<b>Nouvelle-Zélande</b> - Wellington							
<b>Pakistan</b> - Islamabad - Karachi		✓ ✓	✓ ✓			✓ ✓	
<b>Sénégal</b> - Dakar		✓	✓			✓	
a. API Natural Extraction b. Animal Health Premises c. Animal Health Vaccines d. Biologicals e. Cytotoxics f. Hormones g. Lentilles h. Thérapie de subs. Nicotine i. Penicilline / Cephalosporine.							

**ASIE / AFRIQUE / MOYEN-ORIENT (suite)**

PAYS	Unité de matières actives	Production pharmaceutique				Unité de formation	Santé grand public
		Solides	Liquides	Aspé-giques	Spécia-lités		
<b>Afrique du sud</b> - Le Cap		✓	✓			✓	✓
<b>Thaïlande</b> - Bangkok			✓				✓
<b>Tunisie</b> - Tunis		✓				✓	
<b>Turquie</b> - Istanbul		✓	✓	✓	i	✓	✓
<p>a. API Natural Extraction  b. Animal Health Premises  c. Animal Health Vaccines  d. Biologicals  e. Cytotoxics</p> <p>f. Hormones  g. Lentilles  h. Therapies de subs. nicotine  i. Penicilline / Cephalosporine</p>							

## EUROPE

PAYS	Unité de matières actives	Production pharmaceutique				Unité de formation	Santé grand public
		Solides	Liquides	Aspé- giques	Spécia- lités		
<b>Belgique</b> - Puurs - Louvain-la-Neuve		✓	✓	✓ ✓	f c	✓	✓
<b>Danemark</b> - Esbjerg					h		✓
<b>France</b> - Amboise - Angers - Orléans - Val-de-Reuil	✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓		✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓
<b>Allemagne</b> - Feucht - Fribürg - Illertissen	✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓		e	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
<b>Italie</b> - Ascoli - Latina - Nerviano		✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓	e,f i e	✓ ✓ ✓	✓
<b>Russie</b> - Izvarino		✓				✓	
<b>Suède</b> - Helsingborg - Stockhöl m - Strängnäs - Uppsala / Boländerna / - Uppsala / Fyrislund	✓ ✓ ✓	✓	✓	✓	h d a	✓ ✓ ✓ ✓	✓
<b>Royaume-Uni</b> - Corby - Morpeth - Sandwich	✓ ✓	✓ ✓	✓		b f	✓ ✓	✓

## ETATS-UNIS

PAYS	Unité de matière active	Production pharmaceutique				Unité de formation	Santé grand public
		Solides	Liquides	Aspé- giques	Spécia- lités		
Connecticut - Groton	✓					✓	
Georgie - Augusta	✓					✓	
Illinois - White Hall				✓	c		✓
Indiana - Terre Haute		✓		✓	i	✓	
Michigan - Holland - Kalamazoo	✓ ✓	✓		✓	a,d,j	✓ ✓	✓
Missouri - Lee's Summit			✓	✓			
Nebraska - Lincoln - Omaha		✓	✓	✓	c		
New Jersey - Parsippany		✓	✓	✓		✓	✓
New York - Brooklyn		✓	✓			✓	
Ohio - Franklin	✓				a	✓	
Pennsylvanie - Lititz		✓	✓			✓	✓
Puerto Rico - Arecibo - Barceloneta - Caguas - Cruce Davila - Vega Baja	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓	✓	✓	f	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓
a. API Natural Extraction b. Animal Health Premises c. Animal Health Vaccines d. Biologicals e. Cytotoxics f. Hormones g. Lentilles h. Therapies de subs. nicotine i. Penicilline / Cephalosporine							

## IRLANDE ET SINGAPOUR

PAYS	Unité de matière active	Production pharmaceutique				Unité de formation	Santé grand public
		Solides	Liquides	Aspé- giques	Spécia- lités		
<b>Irlande</b> - Dublin - Inchera  - Little Island - Loughberg API - Loughberg Drug Product - Ringaskiddy	✓			✓		✓ ✓	✓
	✓					✓	
	✓					✓	
	✓	✓				✓	
	✓					✓	
<b>Singapour</b> - Tuas	✓					✓	
		a. API Natural Extraction b. Animal Health Premises c. Animal Health Vaccines d. Biologicals e. Cytotoxics		f. Hormones g. Lentilles h. Thérapie de subs. à la nicotine i. Penicilline / Cephalosporine			

## AMERIQUE LATINE ET CANADA

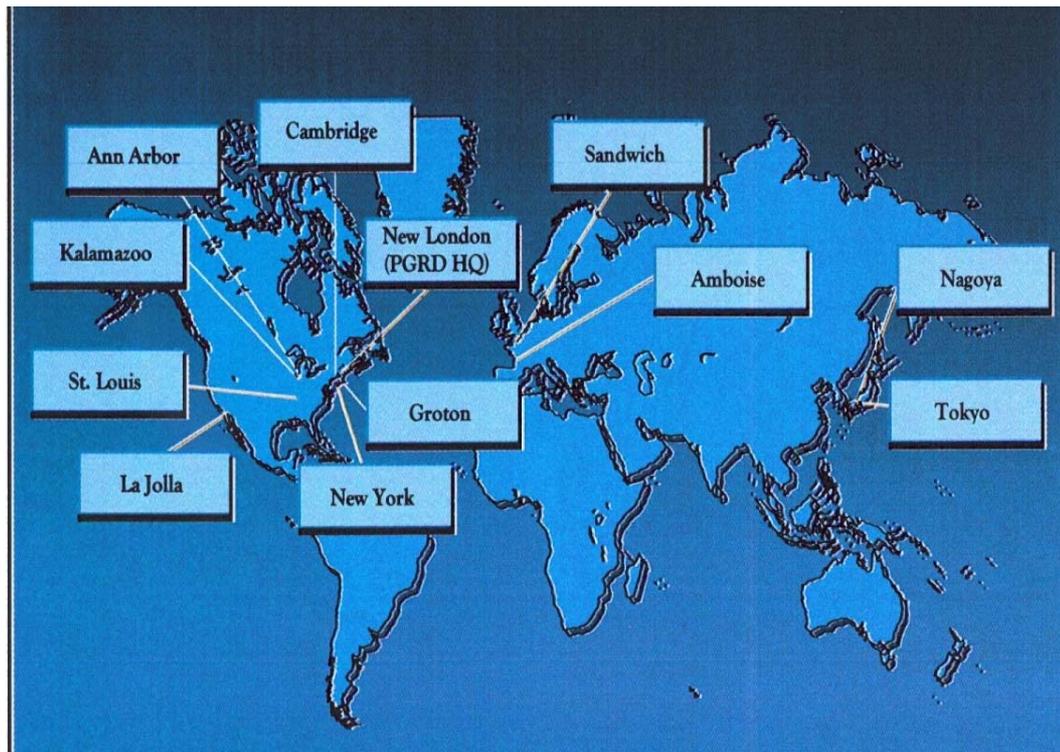
PAYS	Unité de matière active	Production pharmaceutique				Unité de formation	Santé grand public
		Solides	Liquides	Aspé- giques	Spécia- lités		
<b>Argentine</b> - Buenos Aires		✓			f	✓	
<b>Brésil</b> - Guarulhos - Jandira		✓ ✓	✓	✓		✓ ✓	✓
<b>Canada</b> - Arnprior - Orangeville		✓ ✓		✓	b	✓	✓
<b>Colombie</b> - Cali		✓	✓		f	✓	✓
<b>Mexique</b> - Thalpan - Tohuca		✓ ✓	✓ ✓	✓	e, f	✓ ✓	✓ ✓
<b>Vénézuéla</b> - Valencia		✓	✓	✓	f, i	✓	✓
		a. API Natural Extraction b. Animal Health Premises c. Animal Health Vaccines d. Biologicals e. Cytotoxics		f. Hormones g. Lentilles h. Thérapies de subs. à la nicotine i. Penicilline / Cephalosporine			

Source : Pfizer

## RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

La recherche est organisée au niveau mondial par la division : **Pfizer Global Research & Development (PGRD)**, dont le siège est aux Etats-Unis (New London).

Onze autres centres de PGRD existent à travers le monde, dont un en Angleterre, un en France, deux au Japon.



Source : Pfizer



Source : Pfizer

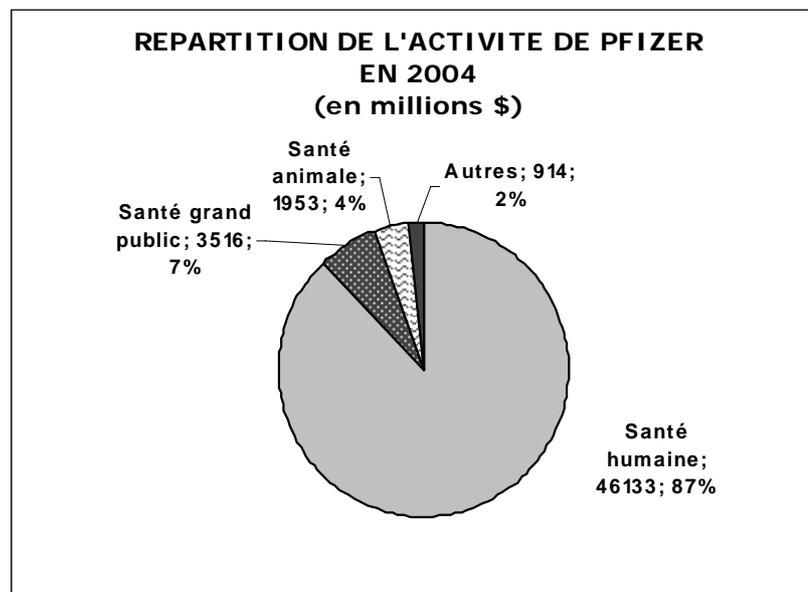
A ces sites de production et de R&D, ayant une fonction globale, s'ajoutent des unités locales. Concernant les essais cliniques, ils ont lieu dans plus de soixante cinq pays.

- ANNEXES-

L'ACTIVITE DE PFIZER

Le groupe a trois divisions principales :

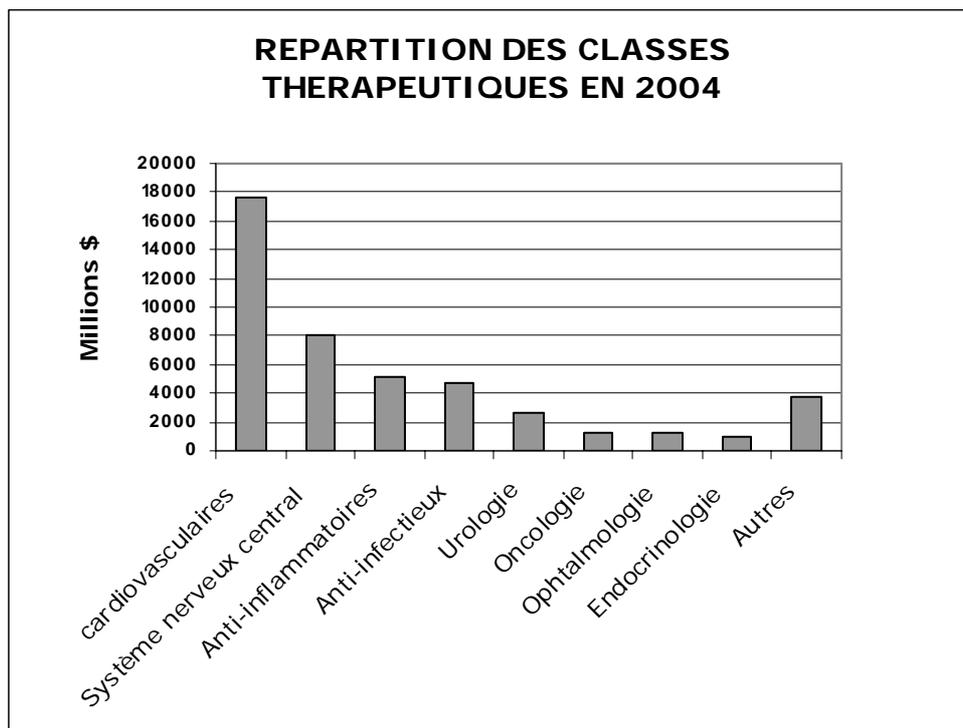
- Pfizer Global Pharmaceutical (PGP) a en charge la pharmacie humaine dans le monde.
- Pfizer Consumer health (PCH) produit et commercialise notamment des spécialités d'automédication, des soins pour la peau, les yeux, les cheveux.
- Pfizer Animal Health concerne la santé animale. Le groupe est n°1 mondial
- « Autres » regroupent la société Capsugel, le 1<sup>er</sup> fabricant mondial de gélules vides, des contrats de fabrication et la matière active en vrac.



Source : rapport d'activité

## LES CLASSES THERAPEUTIQUES

Les cardiovasculaires représentent la principale classe thérapeutique (38% du CA pharmacie) du groupe.



Source : rapport d'activité

## AXES DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

- système nerveux central,
- cardiologie,
- oncologie,
- maladies infectieuses.

## PRINCIPAUX CHIFFRES

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	52516	44736	32294
- CA à l'étranger	<b>44%</b>	<b>40%</b>	<b>36%</b>
<b>Fonction production</b>			
- coût des ventes	7541	9589	4019
- marge ( CA-CV)	44975	35147	28275
- marge/CA	<b>85,6%</b>	<b>78,6%</b>	<b>87,6%</b>
<b>Fonction comm. et adm.</b>			
- coût comm. et adm.	16903	15108	10829
- CMA/CA	<b>32,2%</b>	<b>33,8%</b>	<b>33,5%</b>
<b>Résultat opérationnel</b>	nc	nc	nc
- en % du CA			
<b>Résultat net</b>	11361	3910	9126
- en % du CA	<b>21,6%</b>	<b>8,7%</b>	<b>28,3%</b>
<b>R&amp;D</b>	7684	7487	5208
- en % du CA	<b>14,6%</b>	<b>16,7%</b>	<b>16,1%</b>
<b>Investissements</b>	nc	nc	nc
- en % du CA			
<b>Effectifs</b>	nc	nc	nc

Source : rapport annuel

nc : non communiqué

ROCHE
-------

Avec un chiffre d'affaires de 31,273 milliards de francs suisses en 2004, Roche se situait au 8<sup>ème</sup> rang mondial dans les ventes de spécialités pharmaceutiques en 2004, avec une part du marché mondial de 3,4%.

Au fil des ans, la stratégie du groupe a été de se centrer sur la pharmacie de prescription et les activités de diagnostics.

En effet, il a cédé la division Parfums et arômes, les additifs médicaux en 2000, la division Vitamines et chimie fine en 2002 à DSM, en 2004, les produits d'automédication à Bayer et celle de Chugai à Lion Corporation pour ne garder que la pharmacie de prescription, qu'il a renforcé par des acquisitions dont les principales sont la prise de contrôle de Genentech (USA) en 1990 et celle du groupe japonais Chugai Pharmaceuticals Co en 2002.

Le groupe a également consolidé la biotechnologie par de nombreux accords (exemple, avec DeCode). D'ailleurs, la recherche de Genentech est principalement à l'origine des nouvelles molécules.

L'activité Diagnostics a également été renforcée par des acquisitions dont les principales sont, en 1997, Corange de Boehringer Mannheim (Allemagne) et celle d'Igen (USA) en 2004.

Du point de vue géographique, les acquisitions aux Etats-Unis et celle de Chugai au Japon permettent d'étendre la présence géographique du groupe sur les marchés importants.

En 2001, Novartis rentre dans le capital de Roche en acquérant 20% des actions.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

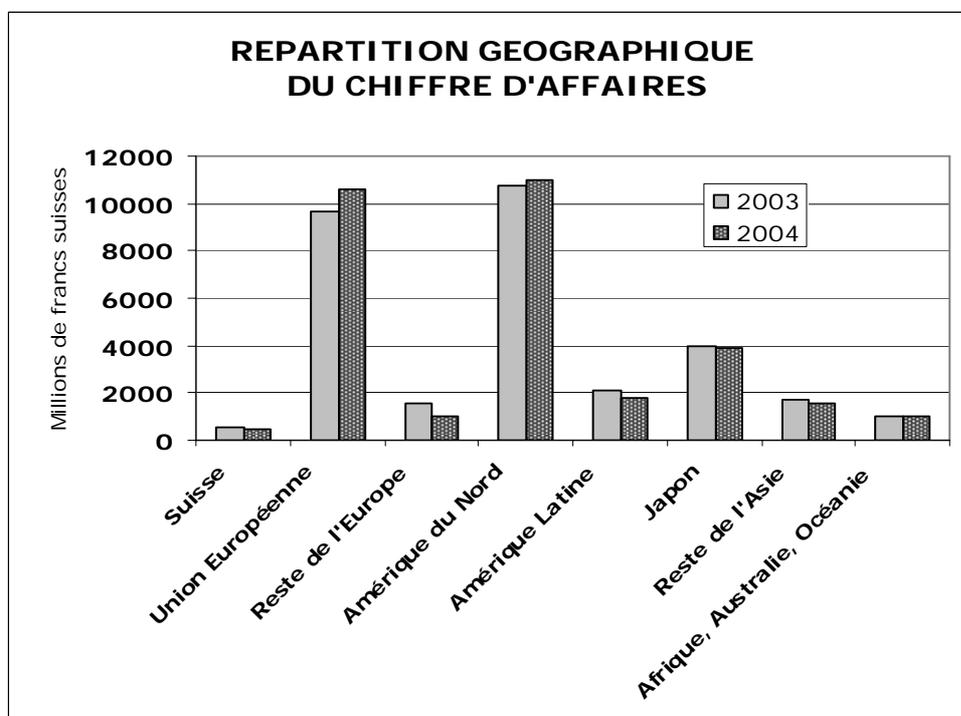
L'Amérique du Nord représente le premier marché du groupe avec 35.3% des ventes. Des centres de recherche & développement et de fabrication, notamment de matière active se situent aux Etats-Unis.

L'Union Européenne arrive en seconde position (33.8%). Quatre pays possèdent des unités de fabrication de principes actifs : la Suisse, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. Deux unités de substances actives de bio-médicaments sont actuellement en construction, l'une en Suisse (Bâle), l'autre en Allemagne (Penzberg), elles devraient être opérationnelles en 2007.

Quant au Japon, sa présence s'est renforcée avec l'acquisition de la société japonaise Chugai en 2002.

La stratégie de Roche est de se focaliser sur des molécules à haute valeur ajoutée apportant un bénéfice thérapeutique validée auprès d'une population restreinte, mais dont le coût de production est élevé<sup>3</sup>. Dans ces conditions, le débouché de telles molécules ne peut concerner que les pays industrialisés.

Roche a une unité de production de matière active en Chine. Ce marché est vu dans une perspective à long terme.



Source : rapport annuel

<sup>3</sup> Exemple, Fuseon (Trimeris aux Etats-Unis) contre le cancer, nécessite l'introduction de 36 acides aminés, il concerne environ 3 400 personnes en France et son coût est de 1.500€/mois (prix de vente hors usine)

## ROCHE EN FRANCE

CA en 2004 : 700 millions €  
Effectifs EN 2004 : 1560 personnes.

- **Siège à Neuilly-sur-Seine.**
  
- **Production**
  - Fontenay-sous-Bois : 500 personnes environ.

Ce site de production pharmaceutique a été transformé en une filiale autonome, Cenexi, qui fabrique pour Roche et a également une activité de façonnage pharmaceutique. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2004, elle a ouvert ses capacités de production à d'autres acteurs de l'industrie pharmaceutique.

Ce centre de fabrication est le premier en Europe pour les médicaments en ampoules et les injectables.

- **Recherche**
  - Strasbourg : Institut de pharmacologie clinique : 100 personnes.

Centre de recherche clinique (phase I principalement et II a) .

La recherche concerne les études pivot qui servent à l'enregistrement des essais cliniques effectués en Europe et aux Etats-Unis.

## SITES DE PRODUCTION ET DE R&amp;D

## Europe

Allemagne	Autriche	Espagne	Irlande	Italie	Portugal	Suisse	France	Turquie
◆ ●	◆	◆	◆	◆	◆	◆ ●	◆ ●	◆

## Amériques

Brésil	Etats-Unis	Mexique	Pérou	Porto Rico	Uruguay
◆	◆ ●	◆	◆	◆	◆

## Asie/Océanie

Australie	Bangladesh	Chine	Pakistan	Philippines	Singapour	Taiwan	Thaïlande
◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

## Afrique

Afrique du Sud
◆

◆ Unité de fabrication ● Unité de recherche et développement

Source : rapport annuel 2004.

## - ANNEXES -

## LES ACTIVITES DU GROUPE

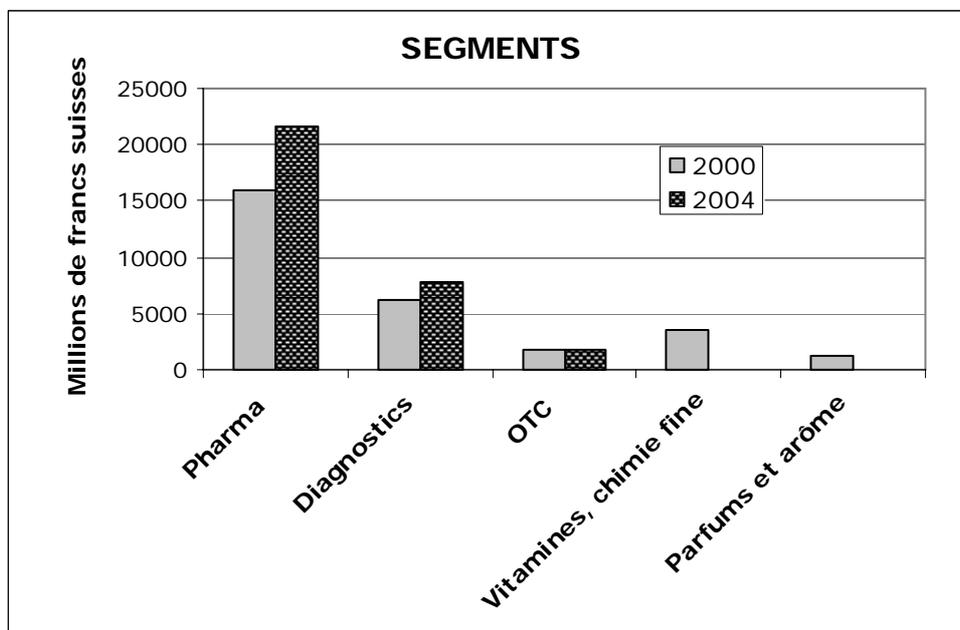
La pharmacie de prescription est la principale activité du groupe, elle a dégagé un chiffre d'affaires de 21 695 millions de francs suisses en 2004, soit 73.5% du total. Ce segment comporte trois unités :

- Les médicaments de prescription de **Roche**, qui réalise 64.4% des ventes du groupe,
- Les médicaments de prescription de **Genentech** (Etats-Unis), dont Roche détient 55,3% du capital. Ils ont généré 20.8% du chiffre d'affaires total,
- et la société japonaise **Chugai** (Japon) (14.8% du chiffre d'affaires).

Le groupe s'est axé sur les médicaments biologiques, qui représentait 24% des ventes en 2003 et devraient générer près de 50% du chiffre d'affaires en 2009.

Les diagnostics représentent 26.5% des ventes.

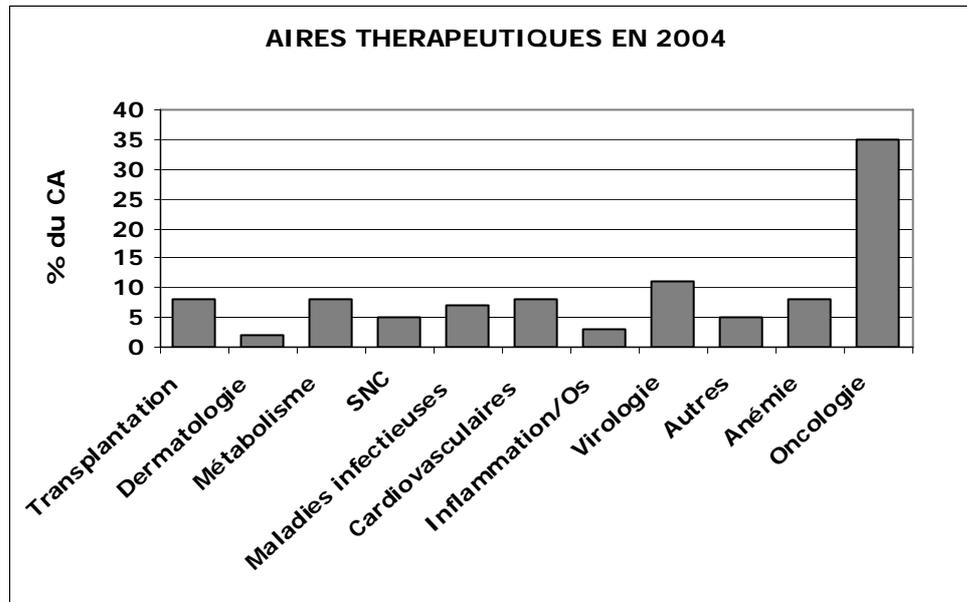
L'activité OTC a été cédée en 2004.



Source : rapport annuel

## LES AIRES THERAPEUTIQUES

La principale classe thérapeutique est l'oncologie. Elle représente 35% du chiffre d'affaires pharmaceutique et continue sa croissance grâce à Genentech et Antisma qui alimentent le pipe-line dans cette aire thérapeutique. Roche est le N°1 mondial de la cancérologie.



Source : rapport annuel

### 5ers AXES DE RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

- cardiologie et métabolisme
- oncologie,
- neurologie et maladie psychiatrique,
- maladie auto-immune, anti- inflammatoires, maladies des os,
- maladies virales.

Source : rapport annuel

## CHIFFRES CLES

En millions de francs suisses

	2004	2003	2002
<b>ACTIVITE-EXPLOITATION</b>			
<b>Chiffre d'affaires</b>	31273	31220	29453
- % à l'étranger	98.6%	98.3%	98.2%
<b>Fonction production</b>			
- coût des ventes	7182	8315	8432
- marge (CA-CV)	24091	22905	21021
- marge/CA	77,0%	73,4%	71,4%
<b>Fonction comm. et adm.</b>			
- coût comm. et adm.	10408	10297	9561
- CMA/CA	33,3%	33,0%	32,5%
<b>Résultat net</b>	6641	3069	-4026
- en % du CA	21,2%	9,8%	-13,7%
<b>R&amp;D</b>	5093	4766	4257
- en % du CA	16,3%	15,3%	14,5%
<b>Investissements</b>	4700	3758	4340
- en % du CA	15,0%	12,0%	14,7%
<b>Effectifs</b>	64703	65357	69659

Source: rapport annuel.



SANOFI-AVENTIS
----------------

En 1998-1999, Sanofi (Elf Aquitaine) et Synthélabo (L'Oréal) fusionnent et entreprennent un recentrage sur leur cœur de métier : pharmacie en cédant notamment des activités de beauté et de santé animale.

Le 26 janvier 2004, Sanofi-Synthélabo a annoncé une OPA sur Aventis, qui s'est concrétisée le 4 avril 2004. La fusion / absorption est devenue effective le 31 décembre 2004.

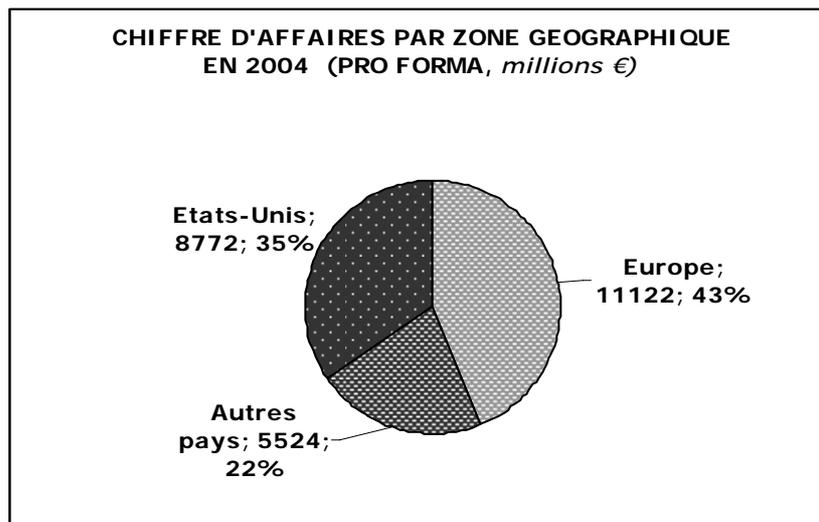
La réalisation de cette opération donnera naissance au numéro 1 de l'industrie pharmaceutique en Europe et au numéro 3 au niveau mondial.

En 2004, le chiffre d'affaires pro forma a augmenté de 10% par rapport à 2003 pour atteindre 25,418 milliards d'euros. L'activité du groupe est principalement la pharmacie (93,6% du chiffre d'affaires), les vaccins ne représentent que 6,4% du chiffre d'affaires.

En 2004, une division de produits génériques sous le nom de Winthrop Pharmaceuticals est créée, soulignant la volonté du groupe de se renforcer dans ce segment. Sanofi-Aventis commercialisera systématiquement les versions génériques de ses propres molécules.

Du point de vue géographique, la fusion permettra à la nouvelle entité de se renforcer en Europe et aux Etats-Unis.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE



Source : rapport d'activité

L'Europe est le cœur d'implantation historique du groupe (43% du CA en 2004).

Sanofi-Aventis devient le n° 1 du secteur pharmaceutique en Europe.

Hors de France, Sanofi dispose d'une forte implantation en **Hongrie**, porte ouverte sur l'Europe de l'Est. En 1997, il acquiert 40% du capital de Chinoin, puis porte sa participation à 99% et constitue en 2001 la société Sanofi-Synthelabo Rt. Les sites de production pharmaceutique de la filiale hongroise s'intègrent dans la stratégie internationale du groupe. Ils produisent à la fois des spécialités pharmaceutiques destinées au marché local et à la région Europe Centrale et Orientale (ECO) et constituent des sites alternatifs de production pour certains produits du groupe. De plus, une plate-forme de distribution permet de servir toute la zone de l'Europe Centrale.

**Aux Etats-Unis**, le chiffre d'affaires a atteint 8 772 millions €, représentant 34.5% du chiffre d'affaires pro forma de Sanofi-aventis. Certains produits du groupe sont également commercialisés par le biais d'alliances : BMS pour Plavix et Avapro (Aprovel en Europe), Teva Pharmaceuticals pour Copaxone, Procter & Gamble Pharmaceuticals pour Actonel et d'autres accords de licence.

La force de vente de Sanofi-aventis y atteint 8000 visiteurs médicaux et constitue la deuxième force de vente aux Etats-Unis. Aventis a apporté des activités industrielles (Kansas City, Saint Louis et Porto Rico), le nouveau groupe détient des sites de R&D (New Jersey, Arizona et Pennsylvanie).

Au **Canada**, le groupe est également présent (une usine et un centre de recherche dédiés aux vaccins).

**Les autres pays**, appelés la zone intercontinentale, ont généré un chiffre d'affaires de 524 millions d'euros, soit 21% du chiffre d'affaires global. Cette zone représente une grande variété de marché qui va de l'Amérique Latine à l'Asie en passant par l'Afrique.

Parmi ceux-ci, le **Japon**, le deuxième marché mondial, y est inclus. Ce pays est une zone d'expansion pour Sanofi-Aventis. Le groupe a des accords avec des leaders japonais (Daiichi, Fujisawa, Mitsubishi, Taisho et Yamanouchi). Le 30 janvier 2004, Sanofi-Synthélabo a conclu un accord avec Taisho Pharmaceutical Co Ltd dans le but d'acquérir les 49% d'intérêts détenus par ce partenaire dans la joint-venture Sanofi-Taisho-Ph. Co par le biais duquel est fabriqué pour le marché local le Cordarone, un cardio-vasculaire. La nouvelle organisation commerciale de Sanofi-Aventis est forte de 1500 visiteurs médicaux.

En **Chine**, Sanofi-Aventis y est présent, notamment par le biais d'un joint-venture créé en 1995, Sanofi-Synthélabo Minsheng, et dans lequel Sanofi Synthélabo a porté à 78% sa participation au capital en 2003. Le nouveau groupe a une force de vente de plus de 200 personnes réorganisée en structures régionales pour mieux correspondre à la réalité chinoise.

Le groupe est aussi présent en **Amérique Latine**, notamment au Mexique.

En 2004, le groupe acquiert la participation d'Organon dans les filiales communes au **Mexique**, au **Canada**, aux **USA**, ainsi qu'une acquisition de participations minoritaires en Tunisie.

Au total, le groupe avait, en 2004, 300 sites de production et de R&D dans plus de 80 pays. En 2004, dans le cadre de la fusionn, le site de production de N-D-de-Bondeville a été vendu à GlaxoSmithkline

## SANOFI-AVENTIS EN FRANCE

CA en 2004 : non communiqué  
 Dont exportations : non communiqué  
 Effectif en 2004 : 28 000 personnes.

### SITES DE PRODUCTION DE MATIERE ACTIVE

Sites	Nbre d'employés	Production
<b>France</b>		
- Neuville	970	Télithromycine
- Vitry-sur-Seine	850	Docétaxel, produits matures.
- Aramon (30)	682	Principalement irbésartan, amiodarone et dondaparinux sodique.
- Vertolaye	670	Produits matures
- Sisteron (04)	606	Principalement clopidogrel, toclopidine et fondaparinux sodique
- Romainville	230	Corticoides, hormones, vitamines B 12
- Elbeuf	315	Fermentation : antibiotique, vitamines B 12
- Mourenx (64)	30	
- Limours (91)	24	
- Plouermel	45	
<b>Total</b>	<b>4377</b>	

## SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Sites	Nbre de personnes	Production
<b>France</b>		
- Ambarès (33)	852	Plavix, Aprovel, Depakine, Cordarone
- Compiègne	600	
- Le Trait	480	Lovenox
- Tours (37)	454	Stilnox, Tildiem, Aprovel, Xatral
- Maisons-Alfort	450	Lovenox
- Quétigny (21)	391	Stilnox, Tildiem, Plavix, Solian
- Amily (45)	313	Acétylsalicylate de lysine (Aspégic)
(chimie et pharmacie)		
- Colomiers (Toulouse)	185	
- Lisieux	150	Doliprane

## SITES DE PRODUCTION DES VACCINS EN FRANCE

Sites	Nombre de personnes	Production
- Marcy l'Etoile	2357	Production en vrac de la majorité des vaccins fournis par Aventis Pasteur
- Val de Reuil	957	Développement et mise sous forme pharmaceutique

## RECHERCHE ET DÉVELOPPEMENT EN FRANCE

## Centre de décision :

- Paris : pilotage au niveau mondial de la R&D du groupe.

## AUTRES SITES DE RECHERCHE

Sites	Nbre d'employés	Aires thérapeutiques
- Montpellier (34)	1107	Cardiologie, immuno-oncologie, recherche exploratoire
- Région parisienne :		Cardiovasculaire, SNC, médecine interne, génomique moléculaire et fonctionnelle. Maladies neurodégénératives, cancer. Toxicologie
- ChillyMazarin/Longjumeau (91)	1094	
- Bagneux (92)	330	
- Porcheville (78)	226	
- Rueil-Malmaison	142	
- Vitry/Alfortville/Evry	1500	
- Toulouse (31)	465	Thrombose, SNC, recherche exploratoire
- Labège (31)	233	Génomique moléculaire et fonctionnelle, recherche exploratoire.
- Strasbourg (67)	112	Recherche exploratoire, biotechnologies.

## LOCALISATIONS DES SITES A L'ETRANGER

## PRINCIPALES UNITES DE FABRICATION

## LES SITES DE PRODUCTION DE LA MATIERE ACTIVE

Site	Nbre d'employés	Production
<b>Allemagne</b> - Frankfurt-Höchst biologie - Frankfurt Hoechst Chimie - Frankfurt -Höchst Total	4 600	Insulines par génie génétique Fexofénadine, glimépiride, Léflunomide, ramipril, télichromycine Insuline inhalée. Diabète
<b>Hongrie</b> - Ujpest	nc	
<b>Inde</b> - Ankleshwar Total	440	Produits matures Daonil, génériques, Antidiabétique oral.
<b>Italie</b> - Brindisi - Garessio Total	600 env.	Produits matures Produits matures
<b>Singapour</b> - Jurong	40	Enoxaparine (Lovenox)

## LES SITES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Sites	Nbre d'employés	Production
<b>Allemagne</b> - Frankfort Hoechst	Cf P. précédente  311	Lantus, Insuman, Apidra
<b>Espagne</b> - Alcobendas - Riells		Principalement Dogmatil. Principalement Ticlid et Cordarone
<b>Grande Bretagne</b> - Fawdon	465 -	Principalement Plavix, Aprovel et Cordarone
<b>Hongrie</b> - Csanyikvolgy - Ujpest - Veresegyhaz	1467 (prod. Chimique et pharmaceutique)	Principalement Fraxiparine et Arixtra Principalement Ticlid et irbésartan. Principalement Cordarone
<b>Italie</b> - Agnani - Scoppito	<400 300	Targocid Allegra, Amaryl, Tritace, Ketek
<b>Royaume-Uni</b> - Dagenham - Holmes Chapel	1350	Taxotere, Campto Nasacort AQ
<b>Etats-Unis</b> - Kansas City - Manati, Porto Rico	<900 400	Allegra, Amaryl, Tritace, Ketek Nosacort AQ

Il existe d'autres unités de production pharmaceutique dans d'autres pays, notamment en Italie, en Espagne (Alcorcon), en Irlande (Waterford (160 personnes), au Japon (Kawagoe (300 personnes), au Canada (Laval, fabrication du ramipril), Suzano au Brésil (700 personnes) et Ocoyoacac au Mexique (500 personnes) en Afrique du Nord (Algérie, Maroc, Tunisie), en Europe de l'Est (Pologne), en Asie Chine, Corée du Sud et Vietnam) et en Amérique latine (Brésil, Colombie, Mexique). Leurs fabrications sont essentiellement destinées à l'approvisionnement des marchés locaux

## SITES DE PRODUCTION POUR LES VACCINS

Sites	Nombre d'employés	Utilisation principale
- Etats-Unis Swifwater	n.c.	Production des vaccins contre le grippe t la méningite
- Canada Toronto	n.c.	Développement des combinaisons vaccinales pédiatriques

Source : rapport d'activité

Sanofi Pasteur dispose d'un important réseau d'exploitation industrielle dont les sites sont répartis en Amérique du Nord, en Europe ainsi que dans les pays émergents comme la Chine, la Thaïlande et l'Argentine.

## LES PRINCIPAUX SITES DE RECHERCHE A L'ETRANGER

Paris coordonne au niveau mondial l'ensemble des études cliniques.

## LES PRINCIPAUX CENTRES DE RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT

Sites	Nbre d'employés En R&D	Aires thérapeutiques
<b>Allemagne</b> - Frankfurt - München	1300 10 env.	Trombologie, cardiologie, diabète. Biotechnologie
<b>Grande- Bretagne</b> - Alnwick	264	Recherche pré-clinique
<b>Etats-Unis</b> -New jersey - Arizona - Pensylvanie	n.c.	Recherche pré-clinique Thérapie génique Centre de génomique Combinatorial Technology Center
<b>Hongrie</b> - Ujpest -	330	Recherche pré-clinique.

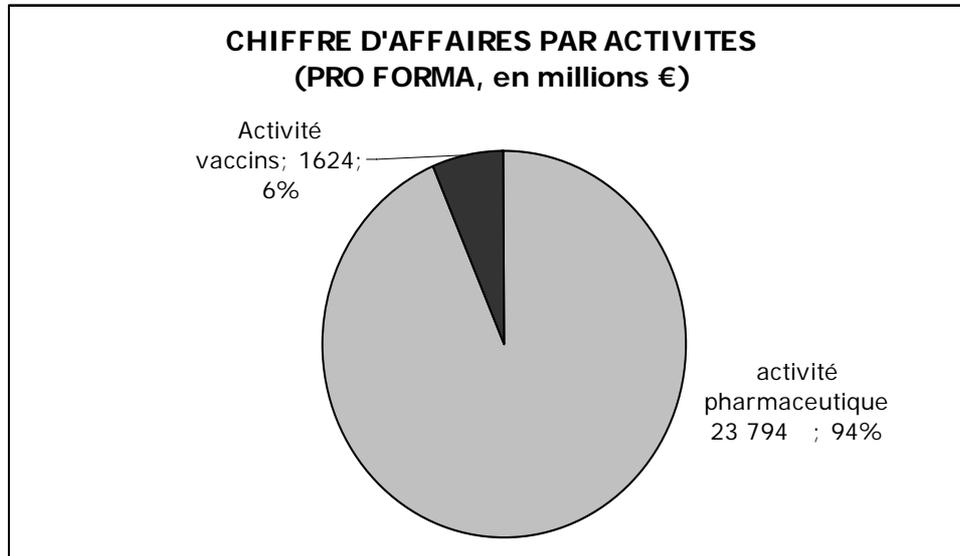
Autres centres de R&D :

En Espagne, (Alcobendas et Riells -100 personnes) , en Italie (Milan - 113 personnes).

Concernant les vaccins, la recherche hors de France s'effectue aux Etats-Unis et à Toronto (Canada).

## LES UNITES DE DEVELOPPEMENT CLINIQUE

Le groupe dispose d'unités de développement clinique (UDC) dans une majorité des pays: Royaume-Uni, Belgique, Hollande, Danemark, Allemagne, Scandinavie, Espagne, Portugal, Suisse, Italie, Grèce, République Tchèque, Pologne, Hongrie, Canada, Etats-Unis, Mexique, Argentine, Brésil, Australie/Nouvelle Zélande, Afrique du Sud, Singapour (ouverture en 2003), Japon. Un projet d'implantation en Chine est à l'étude.

**- ANNEXES -****CHIFFRE D'AFFAIRES PAR ACTIVITE**

Source : rapport d'activité

Les ventes se répartissent entre :

- les produits éthiques,
- les génériques,
- les OTC
- et les vaccins.

Leur répartition n'est pas communiquée

**5 ers AXES THERAPEUTIQUES MAJEURS**

- Cardiovasculaire/Thrombose
- Oncologie,
- Maladies métaboliques,
- Système nerveux central,
- Vaccins.

**PRINCIPAUX AXES DE RECHERCHE**

- Cardiovasculaire/Thrombose
- Oncologie,
- Maladies métaboliques,
- Système nerveux central,
- Vaccins

## CHIFFRES CLES

En millions d'euros

	2004 (Pro forma)
- Chiffre d'affaires	25418
- CA à l'étranger	n.c.
- Fonction production	
- coût des ventes	6042
- marge (CA-CV)	19376
- marge/CA	76,2%
- Fonction comm. et adm.	
- coût comm. et adm.	7678
- CMA/CA	30,2%
- Résultat opérationnel	8163
- en % du CA	32,1%
- Résultat net	5247
- en % du CA	20,6%
- R&D	3961
- en % du CA	15,6%
- Investissements	n.c.
- en % du CA	
- Effectifs	96 439

Source : rapport annuel

WYETH

10<sup>ème</sup> laboratoire pharmaceutique au niveau mondial, l'américain Wyeth a enregistré un chiffre d'affaires de 13.9 milliards de dollars dans le domaine des médicaments de prescription en 2004.

Dans ce segment, le groupe américain a investi dans les biotechnologies et les vaccins en acquérant en 1992 Genetics Institute, puis l'américian American Cyanamid et Lederlé, sans pour autant relâcher l'effort de recherche et de développement sur des molécules chimiques, plus classiques.

En 2003, Wyeth cède Immunex à Amgen.

Il est également présent dans la santé familiale (14% du chiffre d'affaires 2004). En 2002, il achète Geoffrey Manners, un fabricant indien de médicaments grand public.

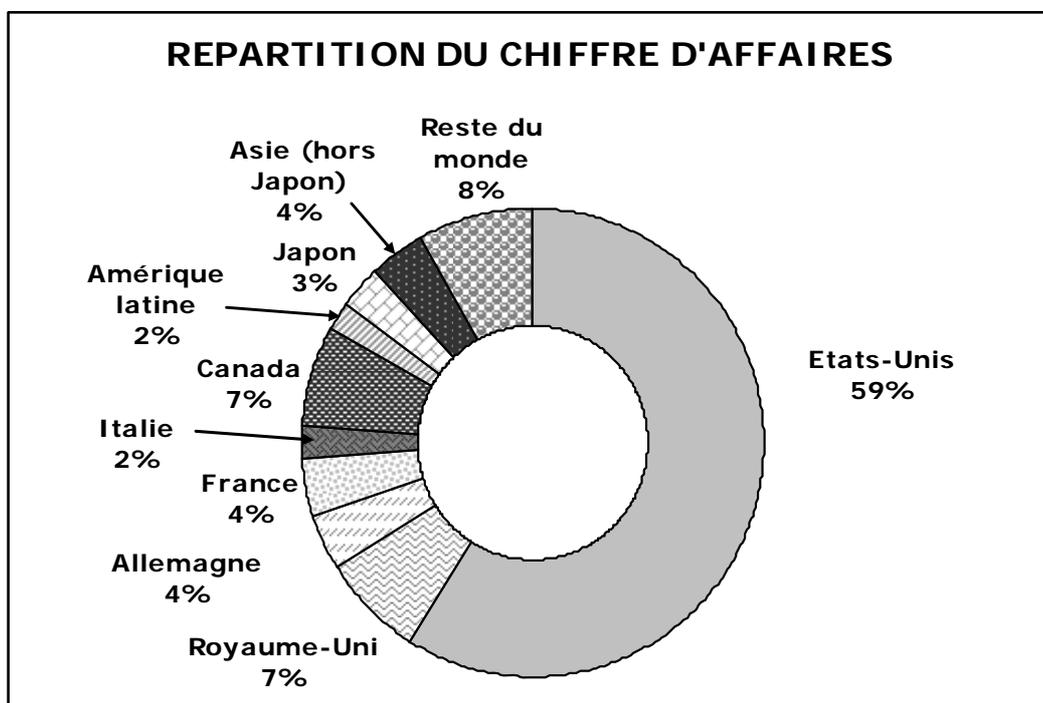
Le groupe est axé majoritairement sur la santé humaine, la santé animale ne représentant que 6% de ses activités.

Wyeth est présent dans plus de 140 pays et emploie 52 000 personnes à travers le monde.

Le groupe ouvre en Irlande la plus grande usine de production de biotechnologie, 1,5 milliard de dollars y ont été investis. Ce site sera utilisé pour la production de son agent immunosuppresseur sélectif, Enbrel, indiqué en rhumatologie. 1300 personnes y travaillent.

## LA PRESENCE MONDIALE DU GROUPE

Le groupe est principalement implanté aux Etats-Unis (57% des ventes en 2004).



Source : SG. Cowen & Co. Pharmaceutical Industry Pulse - March 2005

Sur les principaux marchés européens, sa présence représente 10% de son chiffre d'affaires. Hors des Etats-Unis, aucun pays ne concentre plus de 7% environ des ventes consolidées du groupe en 2004, exceptés le Canada et le Royaume-Uni.

En janvier 2005, Wyeth a pris le contrôle de sa joint-venture japonaise avec Takeda, Wyeth KK. La participation restante de Takeda (30%) a vocation à terme à être rachetée par l'américain. Cette opération lui permettra de se renforcer au Japon.

## WYETH EN FRANCE

CA en 2004 : 431,3 M€  
Effectifs en 2004 : 700 personnes

- siège social : La Défense
- Centre de distribution : Blois
- Centre de recherche clinique Europe : La Défense

## LOCALISATION DES SITES A TRAVERS LE MONDE

Données non communiquées

## - ANNEXES -

## LES ACTIVITES DU GROUPE

Le groupe est divisé en quatre divisions dont les résultats sur le plan international sont les suivants :

- **Wyeth Pharmaceuticals** représente la principale activité avec 80% du chiffre d'affaires en 2004.

- **Wyeth Research** :

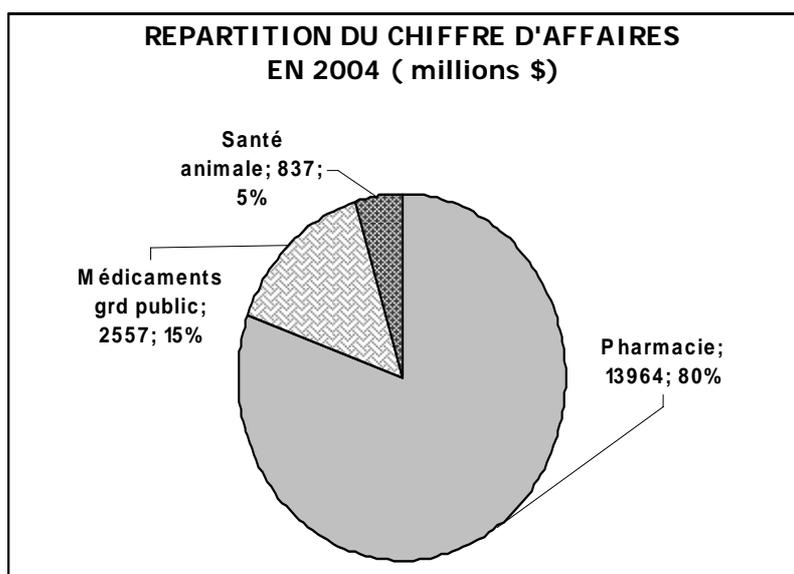
La section « Recherche » comprend les divisions suivantes :

- Pharmaceutical Research & Development
- BioPharmaceuticals
- Vaccine Research & Development
- Women's Health Research Institute
- Consumer Health Global Scientific Affairs
- Fort Dodge Animal Health Research & Development.

- **Wyeth Consumer Healthcare** : les médicaments grand public représentent 15% du chiffre d'affaires en 2004.

- **Fort Dodge animal Health** : les produits vétérinaires (5% du CA 2004).

Wyeth Pharmaceuticals représente la principale activité du groupe avec 13 964 millions \$



Source : rapport annuel

## LES MEDICAMENTS DE PRESCRIPTION

### Principales aires thérapeutiques :

- Maladies inflammatoires
- Maladies infectieuses
- Santé de la femme
- Système nerveux central
- Vaccins

### Principaux axes de recherche

- Rhumatologie
- Vaccins
- Système nerveux central
- Santé de la femme
- Gastro-intestinal

## PRINCIPAUX CHIFFRES DU GROUPE

En millions de dollars

	2004	2003	2002
<b>Chiffre d'affaires</b>	17 358	15 851	14 854
- % à l'étranger	43,2%	39,6%	36,7%
<b>Fonction production</b>			
- coût des ventes	4 947	4 590	4 074
- marge (CA-CV)	12 411	11 261	10 780
- marge/CA	71,5%	71,0%	72,6%
<b>Fonction comm. et adm.</b>			
- coût comm. et adm.	5 800	5 468	5 011
- CMA/CA	33,4%	34,5%	33,7%
<b>Résultat net</b>	1 234	2 051	4 447
- en % du CA	7%	12,9%	29,9%
<b>R&amp;D</b>	2 460	2 094	2 080
- en % du CA	14,2%	13,2%	14,0%
<b>Investissements</b>	1 255	1 909	1 932
- en % du CA	7%	12%	13%
<b>Effectifs</b>	51 401	52385	52762

Source : rapport d'activité annuel 2004



**ANNEXES**

1 - Démographie : les 18 pays qui dépasseront les 100 millions d'habitants .....	185
2 - Brésil, Russie, Inde et Chine à l'horizon 2050 .....	185
GLOSSAIRE & SIGLES.....	186
BIBLIOGRAPHIE .....	187



1 - DEMOGRAPHIE

## LES 18 PAYS QUI DÉPASSERONT LES 100 MILLIONS D'HABITANTS.

Rang	Pays	Population en 2050*	Population en 2000*
1	Inde	1.531,44	1.016,94
2	Chine	1.395,18	1.275,21
3	Etats-Unis	408,69	285
4	Pakistan	348,7	142,75
5	Indonésie	293,8	211,56
6	Nigéria	258,47	114,74
7	Bangladesh	254,6	137,95
8	Brésil	233,14	171,79
9	Ethiopie	170,98	65,6
10	Rép. Dém. du Congo	151,64	48,57
11	Mexique	140,23	98,93
12	Egypte	127,4	67,78
13	Philippines	126,96	75,71
14	Vietnam	117,69	78,14
15	Japon	109,72	127,03
16	Iran	105,48	66,44
17	Ouganda	103,25	23,49
18	Russie	101,46	145,61

\* en millions d'habitants. Source : UNFPA 2004.

## 2 - BRÉSIL, RUSSIE, INDE ET CHINE (B.R.I.C.) A L'HORIZON 2050

Dans 50 ans, le Brésil, la Russie, l'Inde et la Chine (BRIC) devraient représenter une importante force économique au niveau mondial. Dès 2025, leur économie pourrait représenter la moitié de celle actuelle du G6 (Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Italie, Grande-Bretagne) - alors qu'elles ne représentent actuellement moins de 15%. Ils deviendraient le moteur de la demande.

La Chine serait la première puissance mondiale dès 2041, et parmi le G6, seuls les Etats-Unis et le Japon feraient partie des six économies les plus importantes en 2050.

Mais, malgré une croissance rapide, le pouvoir d'achat des ménages du « BRIC » resterait inférieur en 2050 à ceux du G6 obligeant à des choix stratégiques complexes de la part des industriels.

### Projection du PIB (Milliards \$ US 2003)

	BRICs				G6							
	Brésil	Chine	Inde	Russie	France	Allem.	Italie	Japon	R.-U.	U.S.A.	BRICs	G6
2000	762	1.078	469	391	1,311	1,875	1,078	4,176	1,437	9,825	2,700	19,702
2010	668	2.998	929	847	1,622	2,212	1,337	4,601	1,876	13,271	5,441	24,919
2020	1.333	7.070	2.104	1.741	1,930	2,524	1,563	5,221	2,285	16,415	12,248	29,928
2030	2.189	14.312	4.935	2.980	2,267	2,697	1,671	5,810	2,649	20,833	24,415	35,927
2040	3.740	26.439	12.367	4.467	2,668	3,147	1,788	6,039	3,201	27,229	47,013	44,072
2050	6.074	44.453	27.803	5.870	3.148	3.603	2,061	6,673	3,782	36,165	84,201	54,433

### P.I.B. / par individu (U.S. \$ 2003)

	BRICs				G6					
	Brésil	Chine	Inde	Russie	France	Allemagne	Italie	Japon	R.-U.	U.S.A.
2000	4,338	854	468	2,675	22,078	22,814	18,677	32,960	24,142	34,797
2010	3,417	2,233	804	5,948	26,314	26,877	23,018	36,172	30,611	42,926
2020	6,302	4,965	1,622	12,527	30,723	31,000	27,239	42,359	36,234	48,849
2030	9,823	9,809	3,473	22,427	35,876	33,898	30,177	49,944	41,194	57,263
2040	16,370	18,209	8,124	35,314	42,601	40,966	33,583	55,721	49,658	69,431
2050	26,592	31,357	17,366	49,646	51,594	48,952	40,901	66,805	59,122	83,710

Source : Goldman Sachs.

1 dollar dépensé en 2025 dans les pays BRICs rapporterait deux fois plus que dans les pays du G6 et 4 fois plus en 2050, selon Goldman Sachs

## GLOSSAIRE

- **PBM**: Pharmaceutical Benefit Management représente un intermédiaire entre les sociétés de Managed Care et les firmes pharmaceutiques.
- **Blockbuster** : molécule dont la vente s'élève à plus d'1 milliard d'euros.
- **Bonnes Pratiques Cliniques** représentent un ensemble de dispositions à mettre en place pour la planification, la mise en œuvre et la constitution du rapport d'un essai clinique, afin de garantir la crédibilité des données, que les droits et la sécurité des personnes participantes, ainsi que la confidentialité des informations qui le concernent soient protégés.
- **Ethiques** : médicaments sous protection d'un brevet et délivrés sous ordonnance.
- **Formulaire** (« formulary ») : liste de médicaments recommandés par les assurances aux prescripteurs.
- **Galénique** : Mise en forme des produits pharmaceutiques sous forme de sirop, gélules, suppositoires, voies injectables, etc ...
- **Génériques** : médicaments vendus sur ordonnance, dont le principe actif est celui d'un médicament qui n'est plus protégé par un brevet (princeps).
- **Me-toos** : molécule nouvelle ayant une structure chimique connue et ne présentant aucune amélioration thérapeutique par rapport aux molécules existantes.
- **HMO** : Health Management Organization est une coopérative d'assurance médicale et de distribution de soins médicaux-hôpitaux.
- **Pipe line** : ensemble de molécules en développement.
- **Princeps** : spécialité pharmaceutique dont le brevet est échu.
- **Taux d'attrition** : taux d'échec des molécules n'ayant pas été développées par suite de leurs effets secondaires.

## SIGLES

- **AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
- **FDA**: Food and Drug Administration.
- **API** : Active Pharmaceutical Ingredient.

## BIBLIOGRAPHIE

- Catherine Bac : L'évolution des dépenses de santé depuis les années soixante-dix. Problèmes économiques. N° 2862. 10 novembre 2004.
- Drazen Babic, Iva Kucerova : Benchmarking Clinical Trials Practices in Central and eastern Europe. 1er mai 2003. <http://www.actmagazine.com>
- Frédéric Badey : Délocalisation de la R&D pharmaceutique américaine en Inde. [www.dree.org/documents/26/93471.pdf](http://www.dree.org/documents/26/93471.pdf)
- Soizic Courcier-Duplantier, Philippe Bouhours, Philippe Pinton, Claire Sibenaler, Catherine Lassale et le groupe de travail « Attractivité de la France » du Leem : Attractivité de la France pour la recherche clinique internationale : une étude du LEEM dresse un constat peu favorable et suggère des voies d'amélioration. Thérapie, 2004, Nov-Déc ; 59(6), 629-638
- EFPIA: The pharmaceutical Industry in figures. Edition 2005.
- Eurostaf - Les groupes mondiaux de la pharmacie :
  - vol. 1 : synthèse générale
  - vol. 2 : le marché pharmaceutique mondial
  - vol. 3 : les groupes pharmaceutiques
 Collection Perspectives stratégiques et financières - 2003
- Mary Jo Lamberti: Driven by dynamic regulatory reform, clinical trials in ascending markets are on the increase. Juin 2004 : <http://www.actmagazine.com>
- Romain Lansay, Jean-Christian Le Meur, Emmanuel Moreau : L'industrie pharmaceutique indienne : de la copie aux génériques ... et au-delà ? - Novembre 2004 - Conseil Général des Mines.
- LEEM : Le médicament en France : réalités économiques. Données 2005.
- Jean Marmot : Rapport sur l'attractivité de la France pour les industriels de biens de santé - 12 mai 2004
- Antoine Masson : PharmaFrance 2004 ; S'inspirer des politiques publiques étrangères d'attractivité pour l'industrie pharmaceutique innovante. Conseil général des Mines.
- OCDE : L'assurance-maladie privée dans les pays de l'OCDE. Synthèse - Novembre 2003
- Gilles Pajot: A new era for the pharmaceutical market? EVP IMS Health - 8 mars 2004
- Pharma : Profile Pharmaceutical Industry 2004 : Focus on innovation.
- Claire Plateau et Arielle Moreau : L'industrie pharmaceutique. Sur les chemins difficiles de l'internationalisation. SESSI - N° 174 - avril 2003.
- Rexervices : Les enjeux de l'industrie du médicament pour l'économie française - Etude pour le LEEM - Avril 2004.

- Andy Richardson, Peter A.S. Motteram : Clinical Trials in CEE : Harnessing the Potential. 1er septembre 2004. <http://www.actmagazine.com>
- SESSI : Enquêtes annuelles d'entreprise du secteur pharmaceutique. <http://www.industrie.gouv.fr/sessi>
- Dominic Wilson - Roopa Purushotham: Dreaming with BRICs: The Path to 2050. Goldman Sachs. Paper n° 99. 1<sup>er</sup> oct. 2003.

#### BASES DE DONNEES et REVUES

- ECN
- Chemical Week
- Datamonitor
- Merrill Lynch
- Pharmaceutiques
- SCRIP
- SG - Cowen & Co
- IMS.

## La globalisation des leaders pharmaceutiques

Les plus grandes entreprises pharmaceutiques doivent faire face à un nouvel environnement économique : développement des génériques sous la pression des organismes payeurs, faibles coûts de production des pays asiatiques et leurs marchés croissants, rendement décroissant de la R&D. Ils doivent donc élaborer de nouvelles stratégies pour répondre à deux exigences :

- fabriquer à moindre coût,
- mettre au point de nouvelles molécules et les mettre le plus rapidement possible sur le marché.

Dans ce contexte économique en pleine transformation, quelles évolutions vont connaître les sociétés pharmaceutiques concernant leurs unités de production et de R&D ? Quels sont les principaux atouts dont disposent les pays en concurrence pour attirer ces investissements créateurs d'emplois qualifiés, et à haute valeur ajoutée ?

Cette étude, travail de recherche et de prospective de la direction générale des Entreprises, au travers d'une analyse des principaux grands groupes, vise à donner quelques pistes et éléments de réponse.



Ce document est téléchargeable à l'adresse suivante :  
[www.industrie.gouv.fr/pdf/pharma.pdf](http://www.industrie.gouv.fr/pdf/pharma.pdf)