



HAL
open science

Impacts et influences du dimensionnement des tailles de lot de production dans le cadre de médicaments vieillissants

Myriam Poite

► To cite this version:

Myriam Poite. Impacts et influences du dimensionnement des tailles de lot de production dans le cadre de médicaments vieillissants. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03429396

HAL Id: dumas-03429396

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03429396>

Submitted on 15 Nov 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Impacts et influences du dimensionnement des tailles de lot de production dans
le cadre de médicaments vieillissants**

Présentée par
Myriam Poite

**Soutenue publiquement le 11 décembre 2020
devant le jury composé de**

Monsieur / Frédéric FABIS	Professeur et Maître de Conférences en Chimie organique à l'UFR des sciences pharmaceutiques à l'Université de Caen	Président du jury
Monsieur / Kiem TRAN NGOC AN	Docteur en pharmacie / Supply Manager chez Tissium à Paris	Directeur de thèse
Monsieur / Pierre ABOU-HAMAD	Ingénieur / Senior Manager chez aXoma Consultants à Levallois-Perret	Examineur

Thèse dirigée par Kiem TRAN NGOC AN

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

A mon président de jury, Monsieur Frédéric Fabis, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse d'exercice et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

A mon directeur de thèse, Kiem Tran ngoc an, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que tu m'as accordé et surtout pour l'ensemble de tes précieux conseils.

A mon examinateur, Monsieur Pierre Abou-Hamad, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, tes conseils dans la rédaction de la thèse. Je te remercie également pour m'avoir toujours soutenue, sur le plan professionnel et au cours de mon année aux Mines ParisTech.

A mes amis,

Paul Gerbier, pour tes conseils sur la rigueur de travail qui m'ont permis d'avancer cette thèse, pour tes boosts et pour ta patience.

Elodie Le Paih, pour ton soutien moral et professionnel dans toutes les épreuves que je traverse à tes côtés, merci pour ton accompagnement dans nos idées les plus folles.

Fabian Mey, pour ton soutien et pour m'avoir donné confiance en mon travail dans cette thèse mais aussi dans le cadre professionnel et personnel.

Véronique Salman, pour vos encouragements, votre soutien que vous m'apportez depuis plus d'un an aussi bien sur le plan professionnel que personnel.

Lucie Hubert, pour ton amitié fidèle et ta motivation contagieuse qui m'aide tous les jours.

Guillaume Vinsous, pour ton accompagnement professionnel, ta confiance et tes encouragements constants.

A mes amies de pharmacie Philippine, Elise et Clémentine pour leur fraîcheur et leur bienveillance.

A Pierre pour son soutien permanent

Sommaire

Liste des abréviations	9
Liste des Figures et Tableaux.....	11
Introduction	13
Première partie : généralité sur le médicament, l'industrie et l'organisation de la chaîne d'approvisionnement.....	14
I. Le médicament.....	14
A. Définition du médicament	14
B. Développement du médicament.....	15
1) Recherche du principe actif.....	15
2) Recherche pré-clinique	16
3) Recherche clinique.....	17
4) Recherches galéniques.....	17
C. Enregistrement du médicament.....	18
1) Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et le <i>Common Technical Document</i>	18
a) Module 1	19
b) Module 2	20
c) Module 3	20
d) Module 4 & 5.....	22
2) Les procédures de délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché.....	22
a) Procédure Nationale	23
b) Procédure européenne	23
3) Le renouvellement, les mises à jour, et la caducité des Autorisations de Mise sur le Marché	24
a) Le renouvellement et la caducité des AMM	24
b) Les mises à jour ou modification du dossier d'AMM	24
D. Détermination du prix et du remboursement.....	25
E. Fin du brevet et apparition des génériques.....	27

II.	L'industrie pharmaceutique	29
A.	Le marché pharmaceutique et l'industrie pharmaceutique en France	29
1)	L'économie et les stratégies du marché pharmaceutique	29
2)	Organisation géographique de l'industrie en France	31
3)	Les acteurs de l'industrie pharmaceutique	34
B.	La phase d'industrialisation d'un médicament	35
1)	Stratégie d'industrialisation	35
2)	Les tailles de lot	39
a)	Critères de choix	40
b)	Méthodes de calcul de taille de lot économique.....	40
C.	La phase de production	41
1)	La planification	42
a)	Le Plan Industriel et Commercial	42
b)	Le Plan Directeur de Production	42
c)	L'ordonnancement	43
2)	Organisation d'un site.....	44
a)	La production	45
b)	La qualité	45
c)	Les affaires réglementaires.....	46
d)	Logistique.....	47
3)	Performance de la production et Lean	47
III.	Organisation des flux entrants et sortants	48
A.	La chaîne d'approvisionnement.....	48
1)	Flux physiques	48
2)	Flux d'information	49
3)	Les coûts et le bilan financier	50
a)	Les coûts de production	50
b)	Le bilan financier.....	51

B.	Distribution.....	55
1)	Les acteurs.....	55
2)	Stratégies de distribution.....	56
C.	Retour.....	56
1)	Rappel de lots d'un industriel.....	56
1)	Traitement des déchets industriels et retour des patients.....	57

Deuxième partie : impacts et influences du dimensionnement des tailles de lot de production dans le cadre de médicaments vieillissants 57

I.	Etude de cas chez un façonnier.....	58
A.	Le contexte industriel.....	58
1)	Le façonnier et l'organisation du site de production.....	58
a)	Présentation du site de production d'un façonnier.....	58
b)	Organisation de la relation Façonnier – Fournisseurs – Clients et les systèmes informatiques.....	59
c)	Le modèle de production.....	60
d)	Les commandes et la planification sur le long et le court terme.....	62
e)	Les contrats d'approvisionnement.....	65
2)	Définition du problème et analyses des causes racines.....	68
a)	Les acteurs et les causes décisionnelles du stock à détruire.....	68
b)	Causes racines du vieillissement des stocks.....	70
B.	Cas 1 : le Médicament A.....	70
1)	Présentation générale du Médicament A :.....	70
2)	Evolution des volumes de vente et répartition de la distribution mondiale.....	70
3)	L'environnement économique du Médicament A.....	73
4)	Impact des diminutions de vente sur les stocks et le bilan financier.....	76
C.	Cas 2 : le Médicament B.....	79
1)	Présentation du Médicament B :.....	79
2)	Evolution des volumes de vente et répartition de la distribution mondiale.....	80

3) Environnement économique du Médicament B.....	81
4) Impact des diminutions de vente sur les stocks et le bilan financier	81
D. Bilan économique et conclusion : quels causes racines ?.....	82
1) Impact sur les coûts	83
2) Conclusion	85
II. Discussion des résultats et conclusion.....	85
A. Solutions d'améliorations existantes.....	85
1) Modifier l'AMM : démarches, temps, couts.....	85
2) Paramétrage initiale de la taille de lot à produire avant le dépôt d'AMM : une plus petite taille de lot	87
3) Lean et réduction des coûts en production.....	88
4) Ouverture du marché	89
B. Ouvertures.....	89
1) Risque de rupture de stock	89
a) Qu'est ce qu'une rupture de sotck ?	89
b) Les causes majeures des ruptures de stock.....	90
c) Sécurisation des médicaments à fort intérêt thérapeutique	90
2) Condition pour arrêter la production	91
3) Repenser la chaîne d'approvisionnement	91
a) Proposition de tailles de lot modulable.....	91
b) Consommation de médicament au plus juste	92
Conclusion	93
Bibliographie	94
Annexes.....	98

Liste des abréviations

- AdC : Article de Conditionnement
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
- APICS : Association Supply Chaine Management
- ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
- ATO : Assemble To Order
- BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
- BRSS : Base de Remboursement de la Sécurité Sociale
- CBN : Calcul des Besoins Nets
- CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
- CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
- CEP : Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne
- CTD : Common Technical Document
- DPSA : Dossier Permanent de la Substance Active
- EMA : European Medicines Agency
- ERP : Entreprise Ressource Planning
- EXW : Ex Works
- FEFO : First Expired First Out
- FIFO : First In First Out
- HAS : Haute Autorité de Santé
- ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
- MP : Matière Première
- MRP : Material Requirement Planning
- MTO : Make To Order
- MTS : Make To Stock
- PDP : Plan Directeur de Production
- PIC : Plan Industriel et Commercial
- PF : Produit Fini
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- R&D : Recherche et Développement
- SF : Semi Fini

- SKU : Single Keeping Unit
- SMED : Single-Minute Exchange of Die
- SMR : Service Médical Rendu
- WIP : Work In Progress

Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 - Etapes de la Recherche d'un médicament	16
Figure 2 - Composition d'une AMM & "Common Technical Document"	19
Figure 3 - Cycle de vie du médicament (source : Leem).....	29
Figure 4 - Evolutions des effectifs de l'industrie pharmaceutique et l'ensemble de l'industrie (1997 - 2017)	32
Figure 5 - Répartition des sites industriels pharmaceutiques en France.....	33
Figure 6 - Répartition de l'externalisation des activités	34
Figure 7 - Modèle engineer-to-order	36
Figure 8 - Modèle Make-To-Order	37
Figure 9 - Modèle Assemble-To-Order	38
Figure 10 - Modèle Make-To-Stock.....	38
Figure 11 Relation entre le Façonnier et son client.....	60
Figure 12 : Modèle "Assemble To Order"	61
Figure 13 : Relation entre le délai de péremption et le délai de fraîcheur	67
Figure 14 : Impact d'un délai de fraîcheur inapproprié	69
Figure 15 - Evolution des volumes annuels de vente du Médicament A 50 mg	71
Figure 16 - Evolution Mondiale des volumes de vente.....	72
Figure 17 - Evolution des volumes de vente en Europe.....	73
Figure 18 - Nombre d'AMM des médicaments traitant l'insuffisance cardiaque	76
Figure 19 - Volume de vente en nombre de comprimé du Médicament B dosage 0,5 mg.....	79
Figure 20 : Évolution des volumes de ventes en fonction de l'état de maturité du produit.....	82
Tableau 1 - Marges officinales à partir du 1er janvier 2019	27
Tableau 2 - Marges officinales à partir du 1er janvier 2020	27
Tableau 3 - Perte du Chiffre d'Affaire suite à l'expiration de brevet de Blockbusters	28
Tableau 4 - Industries du générique pharmaceutique et leur Chiffre d'Affaire	29
Tableau 5 - Résumé de l'organisation de la planification de production	43
Tableau 6 - Flux physique d'une industrie pharmaceutique	48
Tableau 7 - Exemple de flux d'information d'une industrie pharmaceutique	49
Tableau 8 - Exemple de Bilan comptable	52
Tableau 9 - Exemple de compte des résultats.....	54

Tableau 10 - Résumé des actions de la planification.....	64
Tableau 11 - Evolution des volumes annuels de vente du Médicament A 50 mg	71
Tableau 12 - Distribution Mondiale du Médicament A 50 mg.....	72
Tableau 13 - Princeps et Générique du Médicament A	74
Tableau 14 - Princeps et Génériques des traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque	74
Tableau 15 - Rotation des stocks et Volume de vente du Médicament A.....	77
Tableau 16 - Volumes de vente du Médicament B de 2008 à 2018	80
Tableau 17 - Bilan financier fictif	84

Introduction

Au cours de mes précédentes expériences, j'ai fait le constat au travers du Lean et des célèbres 7 mudas (qui correspondent à la non-valeur ajoutée) que la problématique des surstocks et des sur-productions étaient très répandues, c'est pourquoi j'ai été amenée à réfléchir sur la gestion de la chaîne d'approvisionnement afin d'identifier la cause racine. Le facteur majeur qui est ressorti est le dimensionnement des tailles de lot de production fixées dans l'Autorisation de Mise sur le Marché au cours de l'industrialisation du médicament. J'ai axé le sujet sur les médicaments vieillissants, c'est-à-dire les médicaments qui sont peu vendus et qui ont perdu leur brevet. En effet les problématiques des stocks dormants sont beaucoup présentes pour ce type de médicament.

La première partie de cette thèse traite des généralités sur le médicament et sur l'industrie pharmaceutique. Elle est construite à l'aide de la documentation issue de mes recherches ainsi que de mes cours magistraux et de mastère.

La seconde partie est construite sur l'exemple d'un type de fabricant pharmaceutique anonyme : le façonnier, les données sont fictives mais proportionnellement réelles, ils m'ont permis de valider l'influence du dimensionnement des tailles de lot sur la surproduction et le surstockage.

Enfin en conclusion et en ouvertures je présenterais les solutions existantes et disponibles pour palier à cette contrainte, puis je soumettrais des ouvertures sur les ruptures d'approvisionnement ainsi que les arrêts de production, pour terminer enfin sur des propositions de restructuration de la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Première partie : généralité sur le médicament, l'industrie et l'organisation de la chaîne d'approvisionnement

I. Le médicament

A. Définition du médicament

La définition universelle du médicament donné par le Code de la Santé Public dans l'article *L.5111-1*, le caractérise comme étant « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. » (1).

Le médicament est composé de deux parties :

- La substance active ou le principe actif qui contient les propriétés thérapeutiques.
- Les substances auxiliaires excipients qui permettent la préparation, la conservation en stabilisant le principe actif, la facilitation de l'administration par exemple en améliorant les propriétés organoleptiques. Elles permettent de cibler la libération du principe actif dans l'organisme, comme d'accélérer ou de prolonger son absorption. Les excipients doivent être inertes, c'est-à-dire dépourvus d'activités propres sur la substance active, vis-à-vis du matériau de conditionnement ou vis-à-vis de l'organisme.

Les substances actives peuvent être de différente origine : d'origine naturelle, d'hémisynthèse ou de synthèse.

Les formes galéniques sont classées en fonction de leur mode d'administration :

- Voie orale :
 - o Les formes sèches : elles peuvent être de manières non exhaustives des comprimés, des gélules, des poudres.
 - o Les formes liquides : elles peuvent être de manières non exhaustives des sirops ou des suspensions buvables
- Voie percutanée : comme par exemple des pommades, des gels ou des dispositifs cutanés.

- Voie parentérale : ce sont les formes injectables de médicaments.
- Voie rectale / vaginale : comme par exemple les suppositoires ou les ovules
- Voie ophtalmique : comme par exemple les collyres

Les médicaments ont des modes d'actions différents, ils peuvent agir de manière locale comme par exemple une pommade que l'on va venir appliquer sur la zone à traiter, ou bien par cible avec un comprimé qui va être ingéré, absorbé, pour ensuite venir agir sur une cible spécifique dans l'organisme.

B. Développement du médicament

1) Recherche du principe actif

Un médicament est caractérisé par son principe actif, qui donne l'intérêt thérapeutique du médicament. La sélection de celui-ci est faite à la suite de trois phases de recherches s'étalant sur environ 15 ans. Ces recherches sont faites par des laboratoires de recherches privés et des laboratoires de recherches publics associés à des facultés universitaires. Le coût total de la recherche pour un médicament est évalué à environ 1 milliard d'euro.

Le secteur pharmaceutique est le domaine industriel qui fait l'effort de recherche et développement le plus important comparé aux autres secteurs. « Le budget total annuel consacré à la recherche est d'environ 4,5 milliards d'euros, dont 47 millions d'euros de fonds publics, soit 1% de l'effort de R&D » (2). Ce dynamisme se retrouve au travers du nombre de nouveaux médicaments approuvés par la Commission Européenne, par exemple, en 2017, 46 nouveaux médicaments ont été mis sur le marché.

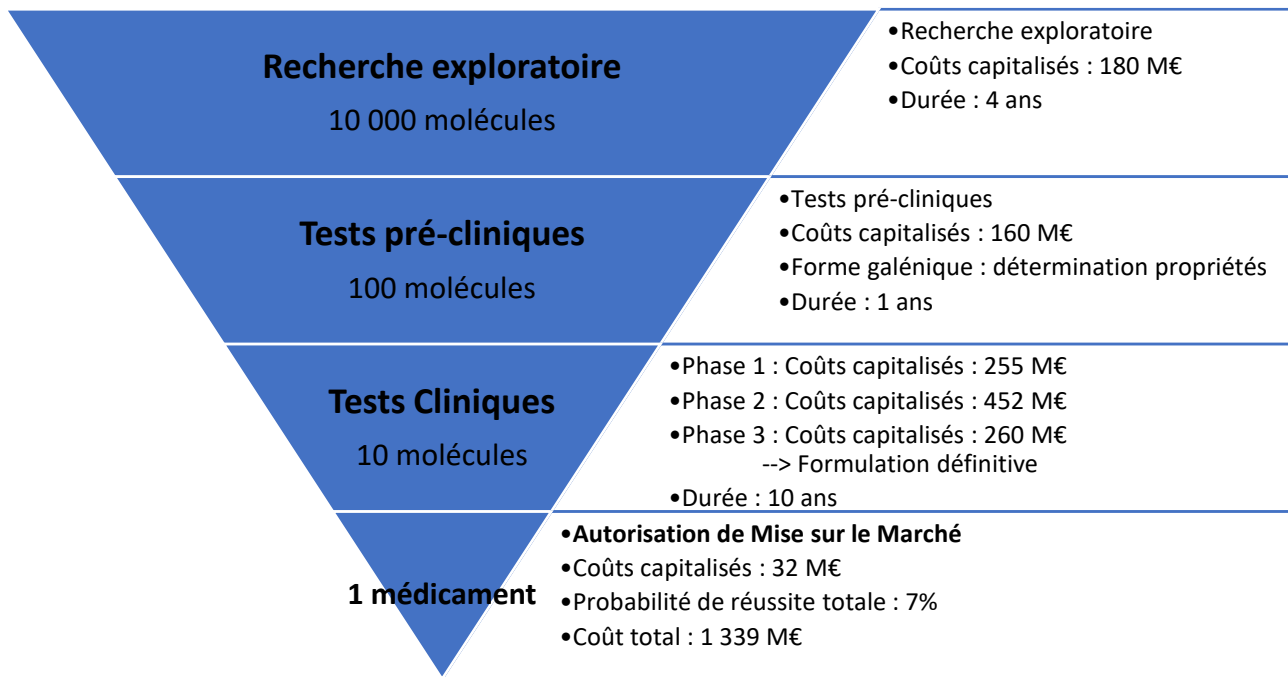


Figure 1 - Etapes de la Recherche d'un médicament

La recherche d'un nouveau médicament est organisée en plusieurs étapes représentées par la Figure 1 (3) (2), elle commence par la recherche du principe actif efficace. Les recherches exploratrices sont réalisées sur un large échantillon de molécules pouvant aller jusqu'à 10 000 molécules, elles permettent de réaliser une première sélection plus fine de molécule, l'objectif est de sélectionner 1% de l'échantillon initial pour lancer les recherches pré-cliniques. Celles-ci ont pour objectif de cibler les recherches sur une dizaine de molécules qui seront alors tester lors des recherches cliniques. Cette dernière phase de recherche permet ou non de sélection le bon médicament pour une pathologie donnée avec une efficacité et innocuité attendue.

Le brevet est déposé à tout moment de la recherche et il aura une durée de validité de 20 ans, prolongeable 5 ans. L'important est de ne pas le déposer trop tôt ni trop tard. En effet si le brevet est déposé trop tôt, le risque est que la recherche soit longue et qu'il reste peu de temps pour rentabiliser le médicament. S'il est déposé trop tard, le risque est d'être dépassé par la concurrence. A la fin de ces 25 ans le médicament tombe dans le domaine public et peut alors être générique.

2) Recherche pré-clinique

A ce stade de la recherche une centaine de molécule est en jeu, le but de cette étape est de sélectionner une dizaine de médicaments candidats avant d'initier les tests cliniques sur

l'Homme. L'étude de ces molécules est faite sur des systèmes moléculaires inertes, sur des cellules ou des animaux. La sélection des molécules peut se faire selon les critères suivants :

- Etude de l'affinité de la molécule vis-à-vis de la cible voulue.
- Affinité : quantification de l'interaction entre la molécule et la cible.

Pour évaluer la toxicologie potentielle de la molécule, ainsi que les effets secondaires la recherche d'une sélectivité vis-à-vis des cibles les plus proches est faite.

3) Recherche clinique

Lorsque la sélection des dix médicaments candidats est faite, la recherche clinique peut commencer. Cette étape est réalisée sur l'homme et correspond à partie la plus coûteuse dans l'élaboration d'un médicament. Elle est divisée en trois phases :

- Phase I : permet de déterminer la tolérance et/ou l'innocuité
- Phase II : correspond à la recherche du dosage sur un groupe de personne plus important que pour la Phase I.
- Phase III : correspond à l'étude de l'efficacité sur des grandes populations

La fin de ces trois phases marque la fin des essais cliniques et de la recherche. Tous les analyses de ces recherches seront intégrées au dossier qui sera déposé pour l'autorisation de mise sur le marché aux autorités sanitaires.

4) Recherches galéniques

Au cours des recherches galéniques, la forme d'administration du médicament ainsi que le procédé de fabrication de celui-ci sont déterminés. Rappelons que la forme galénique correspond à la forme sous laquelle le médicament est administré, les recherches vont permettre de définir la forme sous laquelle le médicament présentera une stabilité, une forme, un goût et couleur optimale pour permettre l'administration et la distribution du principe actif recherchées dans l'organisme.

Une connaissance approfondie du fonctionnement du principe actif va permettre de choisir la forme, les excipients à utiliser et les procédés de fabrication. Les recherches galéniques commencent donc dès que le principe actif est sélectionné, les laboratoires de recherches galéniques travaillent en étroites collaboration avec le(s) laboratoire(s) propriétaire(s) du brevet du principe actif.

Les propriétés déterminantes du principe actif pour définir sa la forme galénique sont :

- propriétés physico-chimiques : solubilité en fonction du pH ; stabilité face à l'humidité, la chaleur ou les rayons UV...
- propriétés organoleptiques : caractères perçus par les cinq sens (ici principalement l'odorat et le goût)
- propriétés de distribution, de biotransformations et d'élimination dans l'organisme : biodisponibilité, vitesse d'action

Après avoir déterminé toutes les propriétés du principe actif, une pré-formulation est utilisée les études pré-cliniques. À la suite de quoi pour les phases 1 et 2 des études cliniques une formulation provisoire est déterminée avec des lots de production plus importants. La voie d'administration est choisie, avec ses excipients. Ceux-ci vont notamment impacter la vitesse de libération du médicament dans l'organisme et améliorer les propriétés organoleptiques.

Finalement, c'est au court de la phase 3 que sera défini la formulation définitive et le procédé de fabrication industriel, dont la taille de lot de fabrication (nombre de comprimés, volume de solution...) ainsi que le type de conditionnement du médicament.

C. Enregistrement du médicament

Selon l'article L.5121-8 du Code de la Santé Publique(4), avant la commercialisation d'un médicament, celui-ci doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché. Un dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sera la carte d'identité du médicament, c'est le reflet de comment il a été « conçu » et de comment il doit être « produit ». Il est nécessaire et obligatoire pour tous les médicaments. Il est examiné et validé par les autorités compétentes, l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé) pour la France ou l'EMA (European Medicines Agency) et la Commission Européenne pour l'Europe. La durée de validité de l'AMM est de 5 ans.

Le dossier d'AMM est obligatoirement construit sous le format Common Technical Document (CTD), défini par l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*). Il est également fortement conseillé de suivre les lignes directrices et les notes explicatives scientifiques relative à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des médicaments à usage humain qui sont introduites par le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)

1) Le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché et le *Common Technical Document*

Le dossier de demande d'AMM est divisé en deux parties celles-ci sont représentées par la Figure 2 issue du site de l'ICH. Les deux parties, sont elles-mêmes divisées en cinq modules (5) :

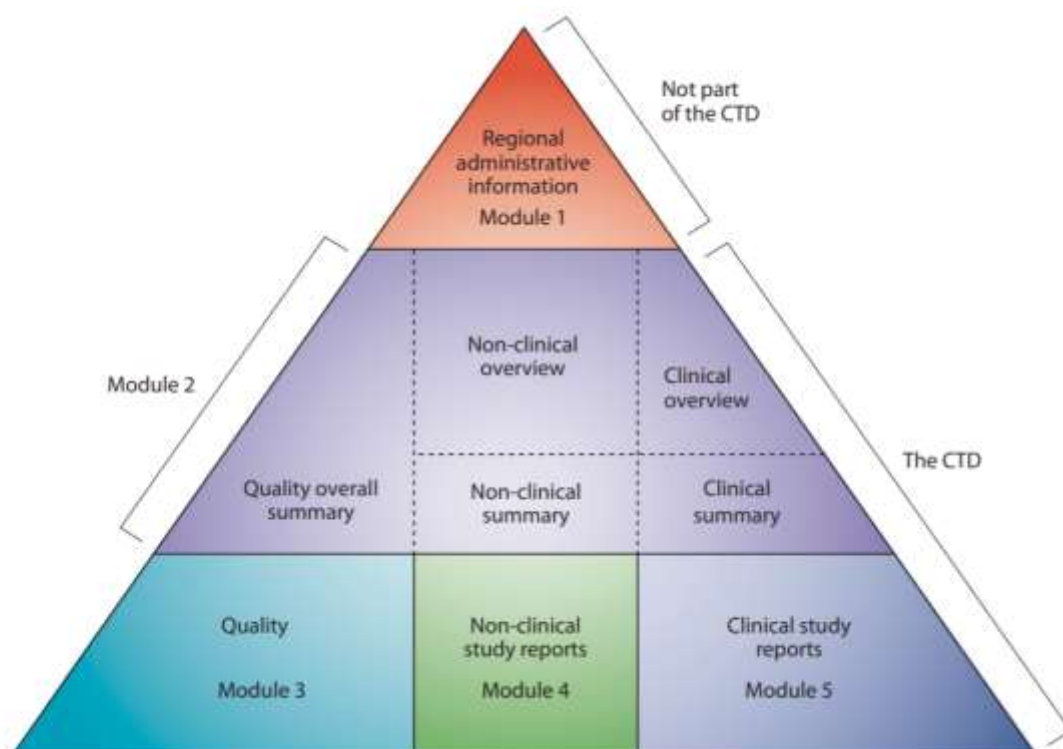


Figure 2 - Composition d'une AMM & "Common Technical Document"

- La première partie correspond au Module 1 renseignant les informations régionales administratives et relative à la prescription.
- La seconde partie regroupe les Modules 2 à 5 qui contiennent les informations renseignant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. C'est le *Common Technical Document*, il s'agit d'un format commun pour les régions du monde : l'Union Européenne, les Etats Unis et le Japon. Il permet d'avoir un dossier d'AMM standardisé, ce qui facilite les évaluations et les échanges d'information entre les autorités compétentes internationales. Il est présenté sous la forme du triangle CTD.

a) Module 1

Le premier Module contient les informations administratives ainsi que les informations du médicament dont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Selon la définition donnée par l'ANSM (6), il s'agit d'un document qui regroupe les caractéristiques du médicament suivantes :

- La dénomination
- La composition

- La forme pharmaceutique
- Les indications thérapeutiques et ses contre-indications
- Les posologies
- Les interactions et effets indésirables
- Les propriétés pharmacologiques
- Les données pharmaceutiques (liste des excipients, durée et précaution de conservation...)

C'est une aide pour les prescripteurs et les patients pour l'utilisation du médicament. Le Module 1 contient également les informations de la notice, l'étiquetage et le conditionnement. Il regroupe également d'autres informations tel que le risque environnemental et les informations relatives à la pharmacovigilance. La pharmacovigilance correspond à la surveillance des effets de médicaments et à la prévention du risque des effets indésirables connus ou non du médicament.

b) Module 2

Le Module 2 est composé des résumés de toutes les données utilisées dans les modules suivants 3, 4 et 5. Il est réalisé par des experts reconnus dans leur domaine, ceux-ci font l'évaluation critique de la qualité du médicament et des essais cliniques, suivant le résumé des données chimiques, pharmaceutiques, biologiques, cliniques et non-cliniques.

c) Module 3

Le Module 3 correspond à la partie qualité du Principe Actif et du produit fini. Il est divisé en deux parties.

i. Première partie : le Principe Actif

La première partie contient toutes les informations sur le Principe Actif ou Substance Active, le CTD développe cette partie avec notamment le détail de la fabrication avec :

- Le nom de fabricant
- Le procédé de fabrication et les contrôles en cours
- Les contrôles de matières, étapes critiques et produits intermédiaires

Le Principe Actif doit également être inscrit à la Pharmacopée Européenne et le fabricant du Principe Actif doit être détenteur au minimum soit d'un Certificat de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne (CEP), soit d'un Dossier Permanent de la Substance Active (DPSA) ou *Active Substance Master File* (ASMF), ou soit d'une documentation scientifique assurant de la qualité du Principe Actif. Ces documents doivent

contenir les méthodes précises de fabrication et tous les contrôles effectués en cours et fin de production. La production est également soumise aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) établies dans la directive 91/356/CEE amendée par la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 publiées par la Commission Européenne.

Les données de stabilité y sont décrites, elles sont issues d'études de stabilité qui sont précisées dans :

- la note explicative scientifique « *Stability testing of new drug substances and products* » , s'il s'agit d'un nouveau Principe Actif
- la ligne directrice « *Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products* » s'il s'agit d'un Principe Actif connu et produit associé

Ces données mettent en évidence l'influence de différents facteurs, comme la température, la lumière, l'humidité sur le Principe Actif. Ce qui permet de définir les fréquences de recontrôles, les conditions de conservation qui seront appliquées à tous les futurs lots de Principe Actif. Les périodes de recontrôle, il est possible d'extrapoler les résultats de stabilité afin d'étendre les périodes de recontrôles. La ligne directrice « *Guideline on stability testing : stability testing of existing active substances and related finished products* »(7) définit un arbre de décision relatif à l'extrapolation des périodes de recontrôle pour les substances actives et les produit finis.

Dans cette première partie il y est également décrit le conditionnement du Principe Actif.

ii. Deuxième partie : le Produit Fini

La deuxième partie contient toutes les informations sur le Produit Fini. Le CTD détaille les informations sur sa description et sa composition, mais aussi le développement pharmaceutique des excipients, de la formulation du Produit Fini, du procédé de fabrication, du conditionnement, les attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité. La fabrication y est également décrite dont le nom du fabricant, le procédé de fabrication et les contrôles en cours de production ainsi que du Produit Fini. Les contrôles des matières premières ou excipients et le conditionnement y sont détaillés.

Tout le développement pharmaceutique du Produit Fini est décrit dans la note explicative scientifique de l'EMA « *Note for guidance on pharmaceutical development* » (8). La production doit respecter les Bonnes Pratiques de Fabrication établies dans la directive

91/356/CEE amendée par la Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 (9), publiées par la Commission Européenne.

La taille de lot industrielle du Produit Fini doit être défini et décrite dans cette partie. Les BPF définissent un lot comme étant « une quantité définie d'une matière première, d'un article de conditionnement ou d'un produit fabriqué en une opération ou en une série d'opérations, telle qu'elle puisse être considérée comme homogène » (10). La taille de lot de Produit Fini est définie par le fabricant, et sera commercialisée.

La validation du procédé de fabrication est précisée dans la note explicative scientifique « *Note for guidance on process validation* »(11), le fabricant doit démontrer avec 3 lots consécutifs de taille industrielle la reproductibilité et la qualité des lots de Produits Finis.

Les données de stabilité sous l'influence des facteurs comme la température, la lumière et l'humidité permettent de déterminer la durée et les conditions de conservation. Les études de stabilité sont décrites dans la même note explicative scientifique et la même ligne directrice que pour le Principe Actif. Elles sont basées sur le résultat des études de stabilité du Principe Actif, sur les connaissances du comportement et des propriétés du Principe actif ainsi que les connaissances du comportement du Produit Fini.

d) *Module 4 & 5*

Le Module 4 développe les informations non-cliniques issues des recherches non-cliniques sur les animaux. On y retrouve les rapports d'études pharmacologique, pharmacocinétique, et le rapport d'étude de toxicité.

Le Module 5 développe les informations cliniques issues des recherches cliniques sur l'humain. Les rapports d'études pharmacocinétique, pharmacodynamique et les rapports d'efficacité et de sécurité sont renseignés.

2) *Les procédures de délivrance de l'Autorisation de Mise sur le Marché*

Le dossier de demande d'AMM est soumis aux autorités compétentes pour son évaluation (selon différentes procédures que nous verrons ultérieurement). Afin de déterminer si le rapport bénéfice/risque du médicament est positif, c'est-à-dire si les bénéfices attendus apportés par le médicament sont supérieurs aux risques encourus par le patient lors de son traitement.

a) *Procédure Nationale*

La procédure Nationale est la plus ancienne procédure, elle est effective pour un seul Etat membre de l'Union Européenne.

Il se déroule de la manière suivante : le laboratoire possédant la propriété du médicament compose le dossier d'AMM avec le CTD, qui sera étudié par l'ANSM selon une évaluation interne et/ou externe. Viens ensuite l'avis de la commission d'AMM. Si l'autorisation de mise sur le marché est accordée, une lettre d'autorisation sera rédigée et l'AMM sera publiée dans le Journal Officiel.

b) *Procédure européenne*

Elle permet de faciliter les délais de validation et de traitement des dossiers. Il en existe trois types :

- La procédure centralisée,
- Procédure de reconnaissance mutuelle,
- Procédure décentralisée.

i. *Procédure centralisée*

La procédure centralisée permet d'obtenir une seule AMM valable dans tous les Etats membres de l'Union Européenne. Elle peut être utilisée uniquement si le médicament n'est pas déjà enregistré dans un des pays de l'Union.

L'agence européenne du médicament (EMA : European Medicines Agency) gère et coordonne la procédure centralisée, il s'agit plus précisément du Comité des médicaments à usage humain (CHMP : *Committee for Medical Products for Human use*) qui donne son avis sur la recevabilité des dossiers d'AMM.

L'évaluation et l'avis du CHMP devront être donnés 120 jours après soumission du dossier. Si l'avis est positif, alors la Commission Européenne donnera sa validation pour un AMM pour tous les Etats membres de l'Union Européenne, sous un nom de marque unique, pour un RCP, une annexe II, une notice et une étiquette.

ii. *Procédure de reconnaissance mutuelle*

La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat membre de référence.

iii. Procédure décentralisée

Introduite en 2004, la procédure décentralisée permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur, à condition qu'aucune autorisation n'a été déclinée dans l'UE ou dans un Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen. L'Etat membre de référence

3) Le renouvellement, les mises à jour, et la caducité des Autorisations de Mise sur le Marché

a) *Le renouvellement et la caducité des AMM*

La demande de renouvellement de l'AMM doit être faite 6 mois avant l'expiration des 5 ans de validité de l'AMM, elle sera alors valide pour une durée illimitée.

Concernant la caducité, d'après les articles R. 5121-36-2 et R. 5121-102 du code de la santé publique, issues respectivement des décrets n° 2008-435 et n° 2008-436 du 6 mai 2008 un médicament est caduc si (12) :

- S'il n'a pas été mis sur le marché après 3 années à la suite de la validation de l'AMM.
- Si le médicament précédemment mis sur le marché n'est plus commercialisé pendant 3 années consécutives

La suspension d'une AMM peut être effectuée si le médicament est nocif dans son utilisation normale. Si l'effet thérapeutique attendu n'est pas satisfaisant. Si l'aspect qualitatif et quantitatif n'est pas respecté. Si les renseignements de l'AMM s'avèrent erronés. Non-respect des conditions de l'AMM. Si l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

b) *Les mises à jour ou modification du dossier d'AMM*

Les mises à jour ou modification du dossier d'AMM dépendent de l'importance de la modification (13) :

- Les modifications d'importance majeure, dites de type II : ce sont celles susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament. Cela peut être par exemple l'introduction d'une méthode non standard de stérilisation terminale
- Les modifications d'importance mineure : sont de type I, elles-mêmes divisées en deux sous-types :

- Type IA : répercussion minimale ou nulle sur la qualité, l'efficacité ou l'innocuité du médicament, ce peut être par exemple un changement dans les modalités des tests de contrôle de qualité de la substance active.
- Type IB : ne concerne pas une modification mineure de type IA ni majeure de type II, ce peut être par exemple un remplacement d'un seul excipient par un excipient comparable ayant les mêmes caractéristiques fonctionnelles et à un niveau similaire
- Il est possible de regrouper les modifications pour une AMM ou pour des modifications identiques pour plusieurs AMM, les conditions sont :
 - Pour une même AMM les modifications doivent avoir un lien entre elles (même type) ou tous les Etats Membres ont donné leur accord
 - Les modifications pour plusieurs AMM doivent être uniquement de type IA pour un seul et même titulaire et les mêmes Etats Membres impliqués
- Partager les tâches entre les différentes autorités compétentes pour une modification ou un groupe de modifications qui se rapporte à plusieurs AMM détenues par le même titulaire (« Worksharing »). Ceci concerne les modifications de type IB ou II (Types IA seules et extensions exclues). Le titulaire choisit une autorité de référence (EMA ou un Etat Membre de Référence).

D. Détermination du prix et du remboursement

Le prix et le remboursement sont déterminés après la validation du dossier d'AMM. L'acteur majeur est la Haute Autorité de Santé (HAS), elle est en charge de faire l'évaluation clinique et médico-économique afin de déterminer deux indicateurs essentiels (14) :

- Le Service Médical Rendu (SMR) est déterminé d'après les résultats des essais cliniques au regard de la gravité de la pathologie à traiter. Il détermine l'accès au remboursement, ainsi que le taux de remboursement. Il est défini à un moment donné et peut être réévalué.
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est déterminée à partir des données d'efficacité et de tolérance des essais cliniques du médicament. Il s'agit de l'indicateur du progrès thérapeutique du médicament et il permet de fixer le prix d'un médicament.

À la suite de cette analyse, et en fonction des résultats, l'HAS inscrit le médicament aux listes de médicaments remboursables ou non. Le prix des médicaments non remboursables est fixé librement par le fabricant. Il existe cependant un accord entre les pharmaciens et les

fabricants qui fixe les bonnes pratiques de gestion des prix des médicaments en libre accès en officine. La rémunération de la distribution est également libre avec un taux de TVA de 10%.

Concernant les médicaments remboursables ils sont inscrits sur les listes, il en existe deux principales :

- Liste de la sécurité sociale pour les médicaments dit « de ville », les médicaments de cette liste auront leur prix négocié entre l'industriel et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).
- Liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ou « collectivité », les prix des médicaments inscrits dans cette liste seront libres et négociés entre l'établissement de santé et l'industriel, à la suite d'un appel d'offre. L'inscription à la liste est faite par le CEPS.

Une fois que le prix et le remboursement sont définis par le CEPS, ils sont publiés au Journal Officiel. Le prix déterminé est le prix fabricant hors taxes (15).

Concernant les génériques leur prix est fixé à - 60% du prix des princeps. Le prix du princeps sera lui réduit de 20% à l'arrivée du générique.

L'arrivée du générique marque le début de la diminution des prix, 18 ou 24 mois après celle-ci le CEPS est en charge de réguler les prix, pour cela il a le choix entre les deux solutions suivantes :

- La mise sous la Base de Remboursement de la Sécurité Sociale (BRSS), anciennement Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) du groupe princeps-génériques, il s'agit d'un tarif fixé par la caisse d'assurance maladie qui sert de base pour les remboursements.
- La baisse du prix du princeps et du générique en fonction de leur importance sur le marché, pouvant aller de - 12,5% pour le princeps et de - 7% pour le générique.

Les grossistes-répartiteurs et les officinaux se rémunèrent tous les deux selon le modèle des marges et des remises. D'après le Code de la Sécurité Sociale, la marge des grossistes-répartiteurs est fixée à 6,68% du prix fabricant hors taxe, avec un plancher de 0,30 € et un plafond à 30 € par boîte. Les grossistes-répartiteurs peuvent également proposer des remises aux officines, pour les princeps elles sont plafonnées à 2,5% du prix fabricant hors taxe. Pour les génériques elles peuvent aller jusqu'à 50% (16).

Les marges des officinaux sont fixées par l'arrêté du 12 novembre 2018 par rapport au prix fabricant hors taxe du médicament (17), elles sont représentées dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1 - Marges officinales à partir du 1er janvier 2019

Pour la partie du prix fabricant HT comprise entre	Coefficient HT à partir du 1^{er} janvier 2019
0 et 1,91 €	10 %
1,91 et 22,90 €	13 %
22,91 et 150 €	6 %
150,01 et 1 600 €	6 %
Supérieur à 1 600 €	0 %

Tableau 2 - Marges officinales à partir du 1er janvier 2020

Pour la partie du prix fabricant HT comprise entre	Coefficient HT à partir du 1^{er} janvier 2020
0 et 1,91 €	10 %
1,91 et 22,90 €	7 %
22,91 et 150 €	5,5 %
150,01 et 1 930 €	5 %
Supérieur à 1 930 €	0 %

Les marges des officinaux sont de plus en plus décorrélés du prix du médicament dans le but de diminuer l'impact négatif de la baisse des prix des médicaments sur l'économie des officines (15).

E. Fin du brevet et apparition des génériques

Comme vu précédemment la molécule ou Principe Actif est protégée par un brevet déposé au cours des recherches exploratoires pour une durée de 20 ans prolongeable de 5 ans. A la suite de cette période la molécule peut être copiée par d'autres industriels que celui détenteur du brevet, ce qui donnera lieu à l'apparition d'un générique.

L'ANSM donne la définition suivante du générique, c'est un médicament qui est conçu à partir d'un médicament princeps déjà autorisé dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il doit avoir la même composition qualitative et quantitative de Principe Actif et la

même forme pharmaceutique que le princeps. Il doit avoir la même efficacité thérapeutique que le princeps (18).

Dans la plus grande majorité, l'expiration des brevets et l'apparition de ces génériques déstabilise l'équilibre économique des industriels et les pousse à adapter notamment leurs stratégies économiques donnant lieu à des mégas fusions et acquisitions. La perte du brevet des blockbusters a des retentissements extrêmement importants sur les chiffres d'affaires, le Tableau 3 ci-dessous, illustre ce propos (19) :

Tableau 3 - Perte du Chiffre d'Affaire suite à l'expiration de brevet de Blockbusters

Laboratoire	Médicament	Date d'expiration	CA (en milliards de dollars)	Pertes en CA
Abbott	Depakote	2008	1,3 (2008)	64% (Pertes CA Depakote 2 ^e trim 2009).
Astra-Zeneca	Mopral	2004	6,0 (2003)	78% CA Mopral (depuis 2004)
Astra-Zeneca	Casodex	2008	1,2 (2007)	27% CA Casodex (1 ^{er} trim 2009)
Merck	Zocor	2006	4,6 (2005)	25% CA Zocor (2008)
Pfizer	Lipitor	2010	12,7 (2008)	25% CA global estimation 2010)
Sanofi-Aventis	Ambien	2007	1,9 (2004)	6% CA Ambien (2008)
Sanofi-Aventis	Plavix	2011	5,9 (2008)	12% CA Plavis (estimation 2011)

L'exemple le plus notable est celui du Mopral fabriqué par le laboratoire Astra-Zeneca en 2004, en effet suite à l'expiration du brevet ils ont enregistré une perte de 78% du Chiffre d'Affaire des ventes de Mopral. Afin de limiter l'impact sur l'entreprise ils ont investi dans la recherche de nouvelles molécules, le médicament « Inexium » a alors fait son apparition avec une légère amélioration du Service Médical Rendu (20).

Il existe six principales industries du générique, elles sont représentées dans le Tableau 4 suivant (21) :

Tableau 4 - Industries du générique pharmaceutique et leur Chiffre d'Affaire

Laboratoire	Mylan	Sandoz	Teva	Sun Pharma	Lupin	Cipla
Nationalité	américain	suisse	israélien	indien	indien	indien
CA en milliards de dollars (2018)	11,26	9,85	9,67	4,11	2,27	2,2

Le premier laboratoire de production de génériques est Mylan avec un chiffre d'affaire de 11,26 milliards de dollars en 2018. Le marché du générique est en forte croissance, en effet en 2008 Mylan a progressé en 5^e position avec 1,9 milliards de dollars de chiffre d'affaire en 2016 il se retrouve à la seconde place des génériqueurs avec 11,8% des parts de marché (22).

II. L'industrie pharmaceutique

A. Le marché pharmaceutique et l'industrie pharmaceutique en France

1) L'économie et les stratégies du marché pharmaceutique

Le marché pharmaceutique est initialement basé sur le produit, son comportement financier impacte largement les stratégies économiques des industriels. La phase de Recherche et de Développement des médicaments est la plus coûteuse et la plus longue, comme nous

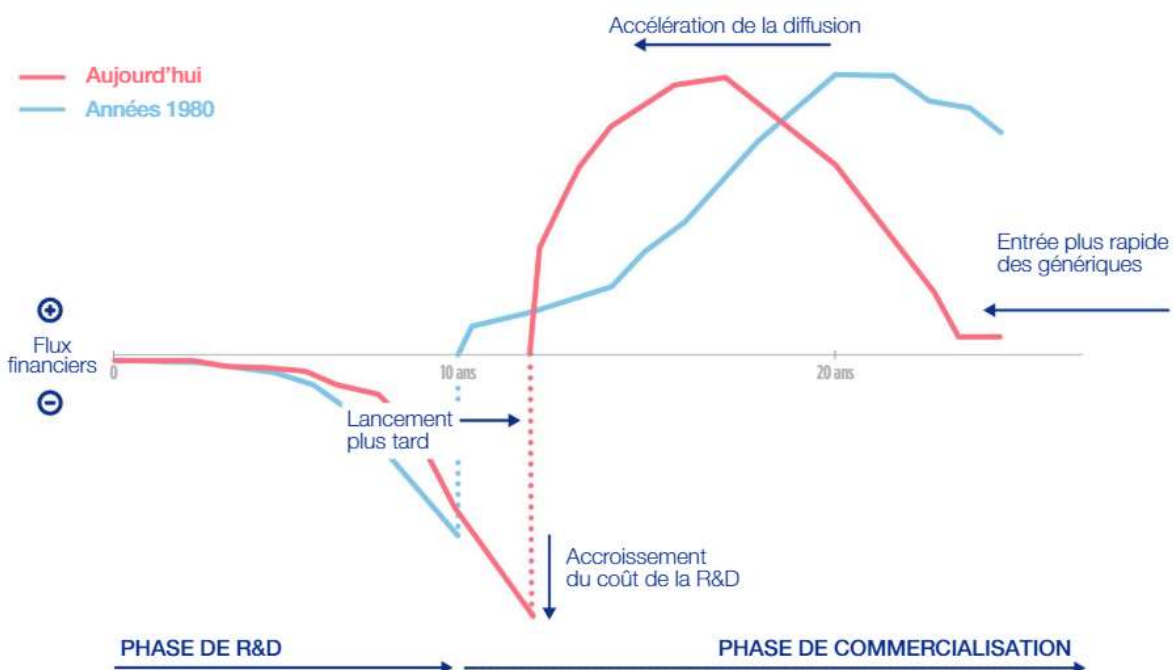


Figure 3 - Cycle de vie du médicament (source : Leem)

pouvons le voir sur la Figure 3, elle prend une part primordiale dans la vie économique du médicament. Selon le bilan économique de l'édition 2019 du Leem, au cours des 40 dernières années il y a eu un accroissement du temps et une augmentation des coûts de développement du médicament. En 2003 le coût de développement d'un médicament s'élevait à un milliard d'euros, alors qu'en 2012 le coût moyen s'est élevé à 1,5 milliards d'euros (10). Cette élévation du coût de la recherche est due en partie à :

- L'élévation des coûts des études cliniques causé par la complexification des protocoles,
- L'allongement des durées des études,
- L'augmentation des taux d'échecs
- Tout cela a conduit le retardement de la commercialisation du médicament par rapport au dépôt du brevet et donc l'arrivée des génériques plus tôt dans la vie commerciale du médicament. Chute importante des revenus à court et à moyen terme : perte des brevets correspond à 154 milliards de dollars (entre 2011 et 2015), cette perte est partielle compensée par les nouveaux médicaments.

En outre l'impact du médicament sur le marché, le secteur de la production pharmaceutique est très concurrentiel, en effet celui-ci ne comporte aucune société qui possède plus de 10% du marché mondial. De plus il est marqué par les exigences du marché historiquement marqué par des crises sanitaires et une demande forte de transparence, par exemple :

- Les crises sanitaires et les scandales médiatiques de la grippe H1N1, le scandale du Thalidomide ou du médiateur.
- L'important déficit de l'Assurance Maladie a un fort impact sur le marché, Les médicaments représentent 18% du budget de l'Assurance Maladie, alors qu'il s'agit du pôle de dépense où elle fait le plus d'économie avec :
 - o Augmentation de l'utilisation des génériques
 - o Diminution du nombre de médicament remboursé, comme par exemple l'homéopathie
 - o Diminution des prix
- Le marché pharmaceutique français est coupé en deux : croissance forte et rapide des marchés émergents, le marché pharmaceutique est en récession en France.

Tout cet environnement économique actuel a conduit les industriels à changer leur modèle classique vers des champs plus diversifié associant médicament et service. Mais aussi des innovations dans des nouveaux champs de recherche, comme par exemple avec les

Biotechnologies : pour les antirétroviraux, les anticancéreux et les biothérapies. La dynamique de la Recherche et Développement est forte avec des nouveaux médicaments (800 depuis 2010). Ou par exemple le site de Sanofi-Vitry qui a investi dans un nouveau bâtiment de production et de recherche dans les biotechnologies, ou bien l'acquisition de Genentech par Roche.

Un autre levier mis en place est les fusions et acquisitions entre les sociétés pharmaceutiques. Depuis 1990 les fusions et acquisitions de nouvelles sociétés sont importantes, particulièrement pendant les années 2014 à 2016 avec plus de 200 milliards de dollars pour le total des transactions. Ces fusions et acquisitions ont donné lieu à la création de *Big pharma* (23), elles ont permis aux industries pharmaceutiques d'obtenir des tailles suffisamment importantes pour diminuer les dépenses afin de maintenir une évolution tout en investissant dans la R&D. De plus cela leur donne l'opportunité d'étendre leur marché et d'augmenter leur pouvoir de négociation face aux autorités compétentes et aux organismes de remboursement. Les fusions et acquisitions ouvre la possibilité aux industriels de s'implanter sur le marché du générique (23).

Ces nouvelles stratégies ont permis aux industriels de diminuer les couts de production pour orienter l'activité vers la recherche de nouvelles molécules dans les biotechnologies ou acquérir des molécules brevetées.

2) Organisation géographique de l'industrie en France

L'industrie française représente plus de 98 000 emplois directs en France, ce qui représente

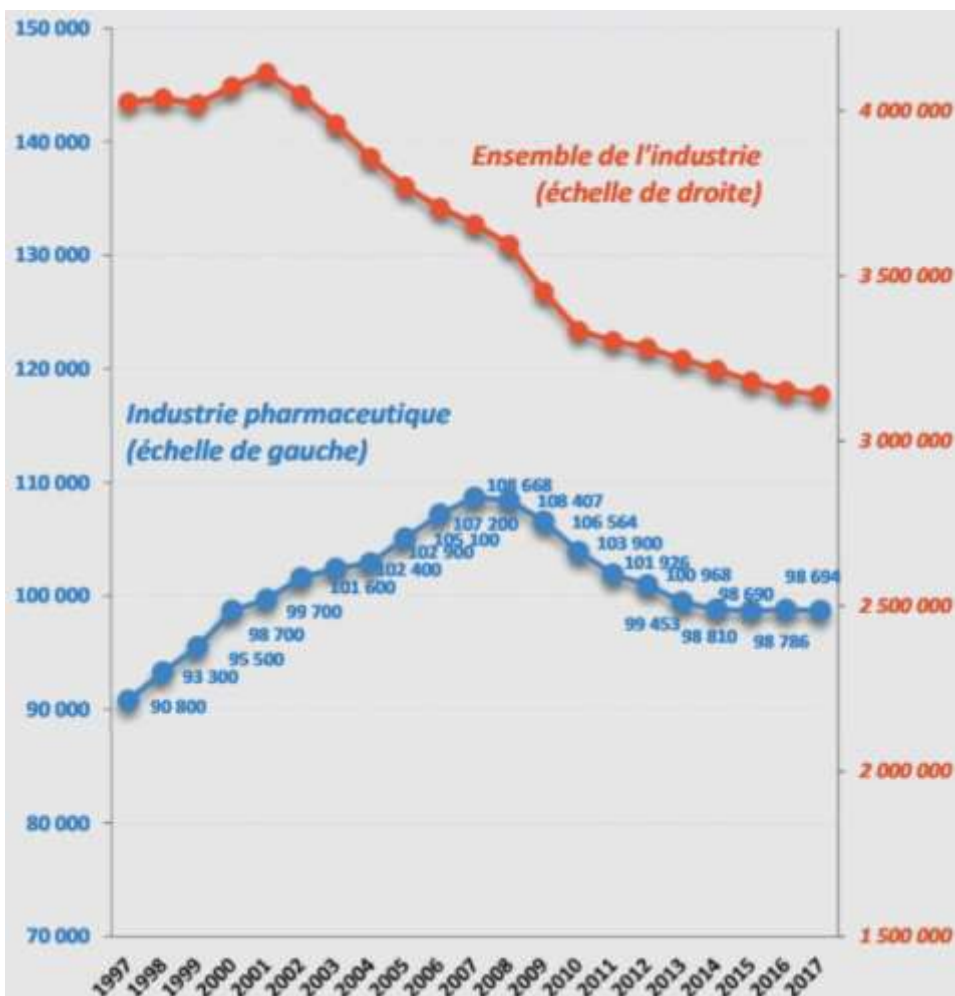






Figure 4 - Evolutions des effectifs de l'industrie pharmaceutique et l'ensemble de l'industrie (1997 - 2017)

environ 3% sur l'ensemble des effectifs de toute l'industrie. Comme le montre le graphique de la Figure 4, les effectifs ont évolué, la période de 2007 à 2014 a été marquée par une réduction des effectifs de 9%, l'emploi s'est enfin stabilisé jusqu'à 2017. L'âge moyen des salariés est de 43,9 ans

L'implantation régionale des 271 sites de production pharmaceutique en France sont répartis sur le territoire français, ils sont représentés dans la Figure 5, la majorité des sites de production sont positionnés sur deux grands pôles Île-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes (15), les deux régions suivantes sont le Centre-Val de Loire et la Normandie, ces 4 principales régions rassemblent 76% des effectifs.

Répartition

	De 40 à 50 : 2 régions
	De 20 à 40 : 5 régions
	De 10 à 20 : 3 régions
	< à 10 : 2 régions

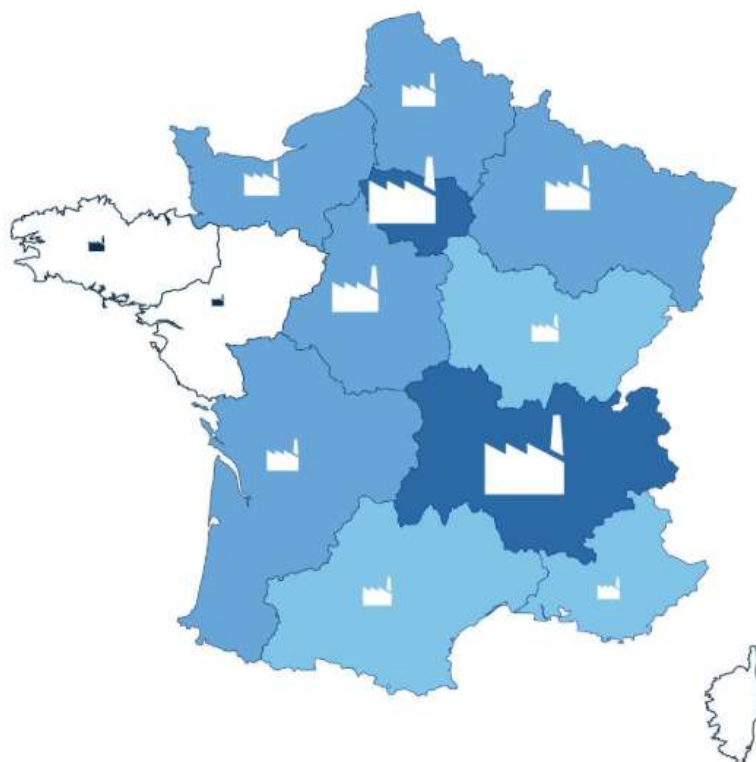


Figure 5 - Répartition des sites industriels pharmaceutiques en France

L'industrie pharmaceutique française est positionnée en quatrième place dans l'Union Européenne. La première place est attribuée à la Suisse avec plus de 46 milliards d'euros de Chiffre d'Affaire, suivi par l'Italie et l'Allemagne avec respectivement 30 et 29 milliards d'euros de Chiffre d'Affaire(24).

Les activités externalisées sont représentées dans la Figure 6, les données sont issues de la recherche *12th Outsourcing Survey* réalisé par *Contract Pharma* en 2016 à partir d'un sondage auprès de 315 professionnels de l'industrie (23) :

- Les productions des Principes Actifs et des Produits Finis
- Les phases de R&D de sélection et de développement des molécules comme les essais cliniques,

L'externalisation des activités dans l'objectif de recentrer le cœur de l'activité et lancer de nouveaux médicaments. Les industriels ont réorganisé leur relation entre les fournisseurs et les sous-traitants pour s'adapter à l'évolution des prix du marché. L'objectif est de diminuer le nombre de fournisseur afin de mettre en place des partenariats sur le long terme afin d'améliorer la sécurité de l'approvisionnement, que ce soit en termes de volume que de qualité. La relation de confiance entre l'industriel et le fournisseur est primordiale et permet au fournisseur de se développer et d'offrir des nouveaux services et prestations. Les sous-

traitants sont des supports pour les parties réglementaires notamment la préparation des dossiers d'AMM.

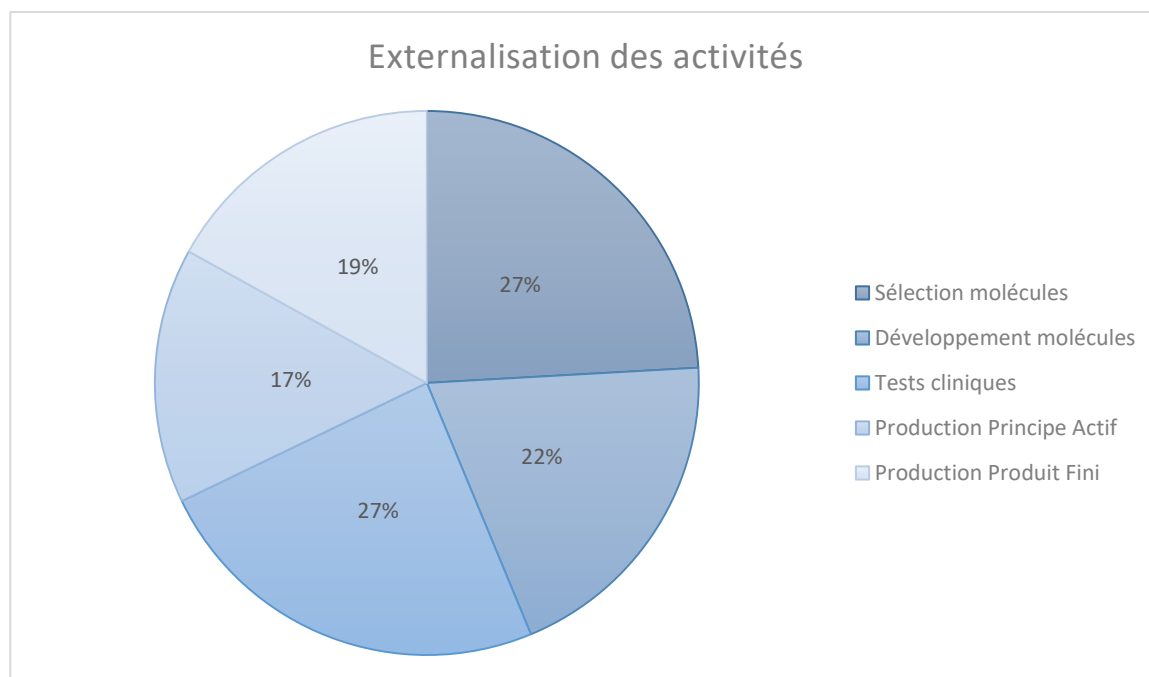


Figure 6 - Répartition de l'externalisation des activités

3) Les acteurs de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique française est mondialement reconnue pour ses atouts de son savoir-faire, sa productivité et ses équipements (25). Le revenu des ventes du médicament en ville s'élève à 20,3 milliards d'euros pour l'année 2017, soit 0,2% par rapport à l'année 2016 (26). En France 10% du chiffre d'affaire des sociétés pharmaceutique est consacré à la recherche et au développement.

Les acteurs de l'industrie pharmaceutique sont soumis à l'autorité sanitaire du pays :

- Les fabricants de Principe Actif peuvent être les industriels détenteur du brevet, ce sont en général des sites industriels spécialisés dans des processus de fabrication complexes, modernes et très contrôlés. Dans l'Union Européenne environ 80% des Principes Actifs sont produits par un pays appartenant à l'Union Européenne (23).
- Les fabricants de Produit Fini et du conditionnement peuvent être également la société détenteur de l'AMM mais comme vu précédemment cette pratique est de plus en plus externalisée.
- Les sous-traitants de la production pharmaceutique de PF et du conditionnement, aussi appelé façonnier, ils sont aujourd'hui en pleine expansion en France. Les deux principaux sont américains avec la société Catalent et français avec Fareva

- Les fabricants de génériques ce sont des sociétés généralement placées dans des pays dans lesquels les coûts de main d'œuvre et de production sont faibles. Le plus important génériqueur est l'industriel américain Mylan.
- Les sous-traitants des essais pré-cliniques ou cliniques
- Les grossistes-répartiteurs sont des sociétés responsables de la distribution des médicaments aux pharmacies de ville.

Les fournisseurs de matières premières ne sont pas soumis aux réglementations sanitaires en vigueur dans le pays, mais des contrôles sont obligatoires avant leur utilisation. Ces matières premières proviennent en général de pays avec un faible cout de production et de main d'œuvre.

B. La phase d'industrialisation d'un médicament

1) Stratégie d'industrialisation

L'objectif principal de la production est de délivrer le client en quantité et dans un temps imparti défini avec un coût minimum afin d'assurer la pérennité de l'entreprise.

La production d'un produit, dans n'importe quelle industrie que ce soit, correspond au même schéma à savoir répondre à un besoin d'un client. Il y a donc initialement une demande qui s'adresse à un marché spécifique. Afin de répondre au mieux à cette demande l'industriel ou le fabricant doit remplir les attentes du client qui sont globalement :

- Un produit en quantité et qualité attendue
- Prix de vente compétitif par rapport à la concurrence
- Respecter les réglementations en place

Pour cela les méthodes de production doivent être définies en amont de la production pour remplir les attentes et gagner des parts de marché :

- Stratégie de production adaptée au produit
- Optimiser les flux d'entrée et de sortie des produits
- Just In Time : diminution des stocks et augmentation de la rapidité de livraison

Choisir une stratégie d'industrialisation est nécessaire pour rendre un produit adapté au besoin du marché, que ce soit au niveau coût, qu'au niveau de la qualité, la quantité et le lead time de mise à disposition du produit. L'environnement industriel a également un impact sur la stratégie d'industrialisation :

- Réglementation gouvernementale

- Système économique
- Concurrence
- Clients
- Qualité

Avant de lancer la production d'un produit il faut choisir quelle stratégie d'industrialisation sera prise et permettra de déterminer le *lead time* de production. Le *lead time* est le temps incompressible entre le passage de la commande du client et la mise à disposition du produit attendu. La production d'un produit dans n'importe quelle industrie comporte toujours les mêmes étapes :

- Design
- Achat
- Production
- Assemblage
- Stockage
- Livraison

L'enchaînement et le temps passé sur chaque étape est modulable et peut être optimisée en fonction du produit. La production est donc entièrement dépendante du produit, il existe différents types de stratégies, elles sont présentées de la plus longue à la plus courte :

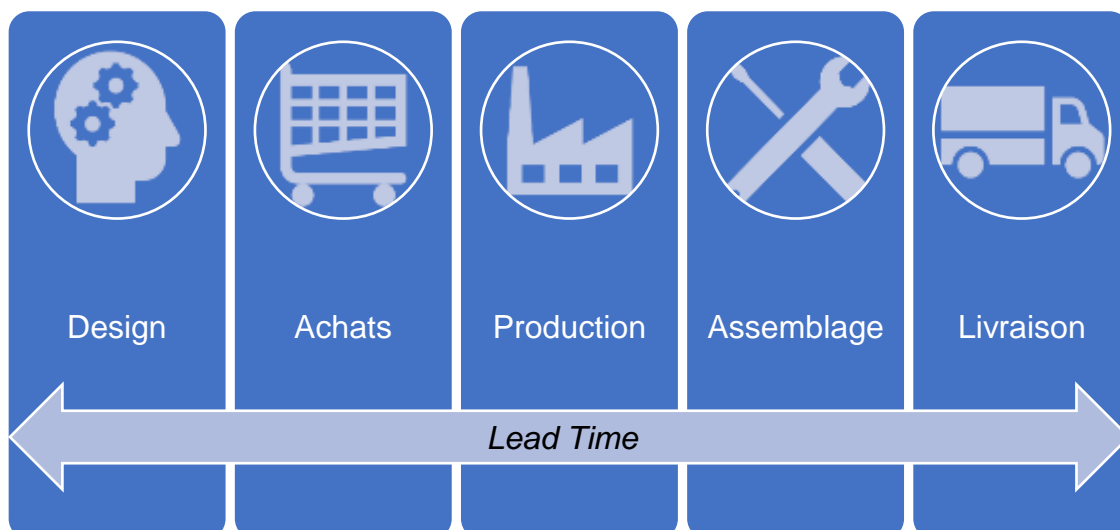


Figure 7 - Modèle engineer-to-order

- *Engineering to order* : représenté par la Figure 7, les spécifications du client exigent un *design* unique ou une customisation du produit considérable. Généralement le client est très impliqué dans le *design* du produit. L'approvisionnement des matières premières n'est en général pas réalisé avant le passage de la commande, c'est pour

cela que le *Lead Time* est assez long car en plus de comprendre l'approvisionnement, il comprend également la partie *design*. Cela peut correspondre à des produits innovants comme par exemple dans l'industrie des énergies renouvelables avec la création d'une nouvelle éolienne Offshore par General Electric. L'avantage de ce mode de fonctionnement est la réponse parfaitement au besoin du client, associé à un niveau de stock très faible voir nul. Le désavantage est le *Lead Time* extrêmement long.

- *Make To Order* (MTO) : comme le présente la Figure 8, le fabricant commence à produire uniquement lorsqu'il a reçu une commande ou ordre de fabrication. Les produits sont issus de produits standards et il peut y avoir des personnalisations du produit pour le client. Le *Lead Time* est réduit du au faible temps de design et à la possibilité de stock les matières premières. Ce moyen de production peut correspondre au conditionnement des médicaments, la personnalisation du produit correspond par exemple à la langue utilisée sur les articles de conditionnement et la notice, en fonction du pays d'expédition. L'avantage de ce mode de fonction est la possibilité d'avoir un niveau de stock très faible et une réponse personnalisée au client, le désavantage est la longueur du *lead time* de livraison et la dépendance aux fournisseurs.

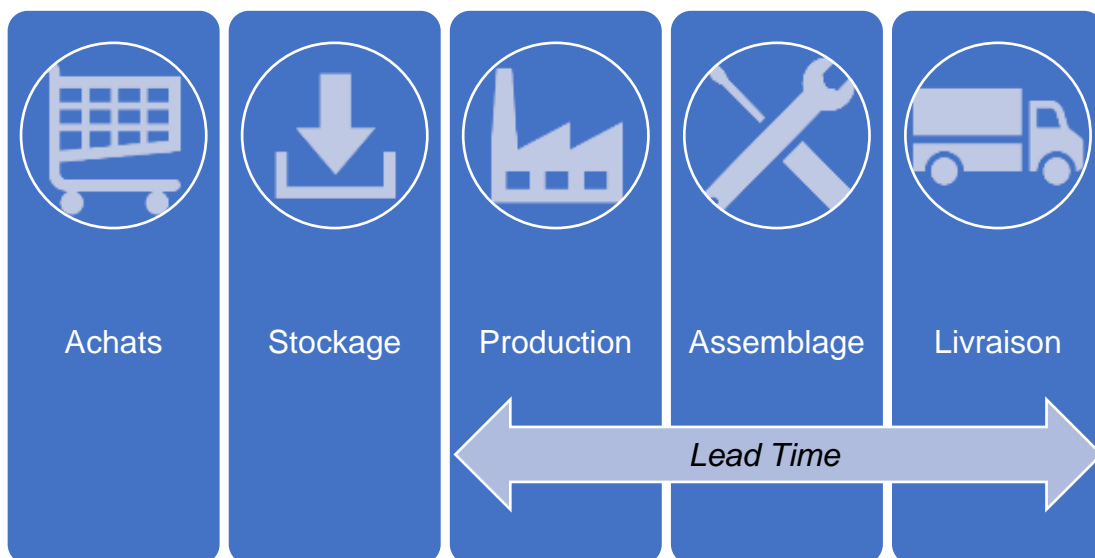


Figure 8 - Modèle Make-To-Order

- *Assemble To Order (ATO)* : représenté par la Figure 9 ce modèle est correspond à un produit final qui est fait d'un assemblage de produits standards que le fabricant peut facilement stocker et assembler selon la commande du client. Le *Lead Time* est encore réduit étant donné qu'il n'y a aucun temps de design et que les produits standards sont stockés et prêts à être assemblés. Ce mode de production peut correspondre à l'industrie automobile. L'avantage de ce mode de production est la réactivité rapide aux besoins spécifiques des clients, un plus faible coût de stockage,

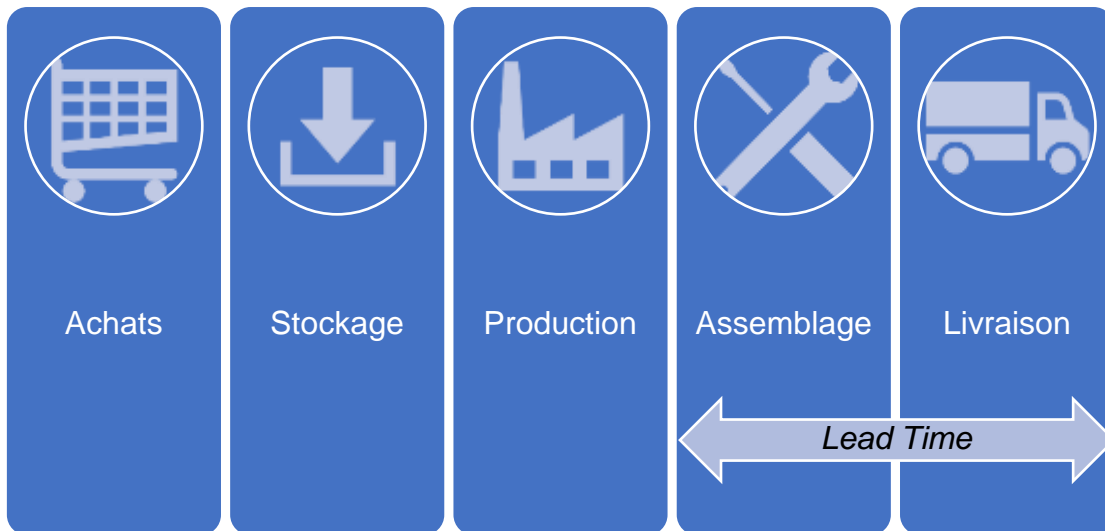


Figure 9 - Modèle Assemble-To-Order

et moins grand risque d'obsolescence des stocks. Les désavantages sont au niveau de la dépendance du niveau des stocks pour répondre au besoin.

- *Make To Stock (MTS)* : le fabricant produit et vend les produits finis à partir du stock.

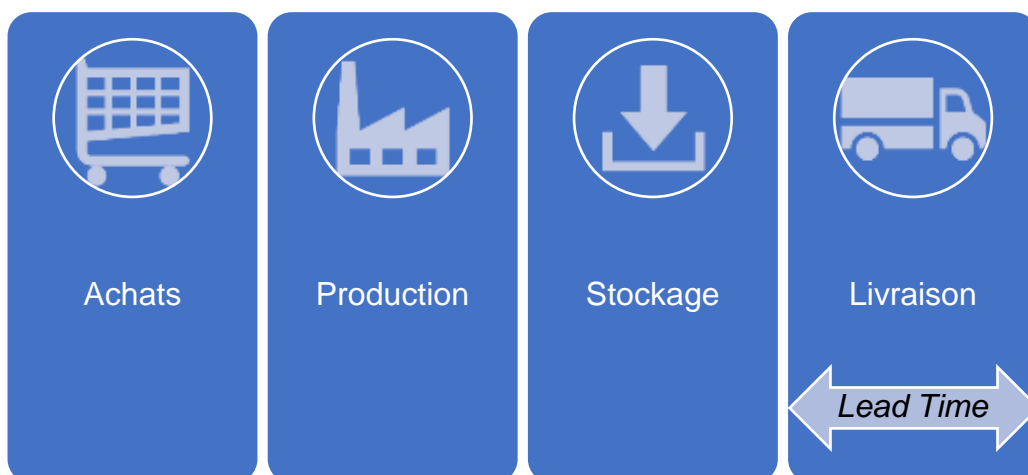


Figure 10 - Modèle Make-To-Stock

Comme le montre la Figure 10, c'est le mode de production le plus rapide car il ne comprend que le temps de livraison, le client a en général peu de choix dans la diversité du produit. A ce mode de production peut être associé à la fabrication du Principe Actif d'un médicament ou bien la fabrication du Produit Fini. L'avantage de ce mode de production est la rapidité de réponse aux demandes clients. Les inconvénients sont une importante immobilisation des stocks, augmentant les risques associés qui sont la perte, la détérioration, le vol, l'obsolescence, les coûts de stockage.

La production de médicament est divisée en trois phases :

- Production du Principe Actif
- Production du Produit Fini, soit la formulation du médicament
- Conditionnement du médicament

L'industrie pharmaceutique produit les Principes Actifs et Produits Finis selon le modèle *Make-To-Stock*, en effet la réglementation de la taille lot fixe ne permet pas au fabricant d'adapter les volumes de production exactement aux besoins du marché. Le conditionnement du médicament, elle peut être faite en fonction du besoin exact du client (pour l'exportation les marchés, grossistes, pour usage en France : les pharmacies hospitalières ou officines de ville plus rarement) soit selon le mode *Make-To-Order*.

2) Les tailles de lot

La définition d'un lot ou batch, d'après le dictionnaire de l'APICS, est une quantité d'élément produite ensemble et partageant les mêmes spécifications et les mêmes coûts de production (27).

La production d'un médicament étant divisée en trois parties, il existe donc trois tailles de lot à définir. Les productions de Principe Actif et de Produit Fini étant réglementées, les tailles de lot font parties des éléments à définir et à inscrire dans le dossier d'AMM. La troisième partie de la production étant le conditionnement celle-ci n'est pas réglementée et peut être déterminée et renégociée pendant toute la vie du médicament. Nous allons ici nous concentrer sur le dimensionnement des tailles de lots de Principe Actif et de Produit Fini. Le dimensionnement de la taille de lot des conditionnements sera traité dans la deuxième partie.

Rappelons que l'objectif d'un fabricant est de donner un bon niveau de service client mais aussi de réduire le plus possible tous les coûts. Il existe des règles pour déterminer la taille

de lot optimale pour un produit, celles-ci sont basées sur des critères de choix qui seront pondérés.

a) Critères de choix

Pour calculer la taille de lot optimale le critère de base est le besoin total du marché par an doit être connu, pour l'industrie pharmaceutique il correspond au nombre de patients par an, ce qui en fonction des posologies, correspond à un nombre de comprimés par an qui lui correspond également à un volume de Principe actif par an.

Il faut également estimer ou interpréter les fluctuations de la demande, elles peuvent varier en fonction de la saisonnalité et/ou en fonction des variations du marché (due à l'arrivée des génériques, ou autre médicament concurrent).

Un autre critère à considérer est le stock de sécurité : s'il y a une extension du marché (par exemple due au développement de l'exportation, ou de nouvelles applications du médicament)

→ Donne une taille de lot optimale + fréquence de production annuelle

Méthodes :

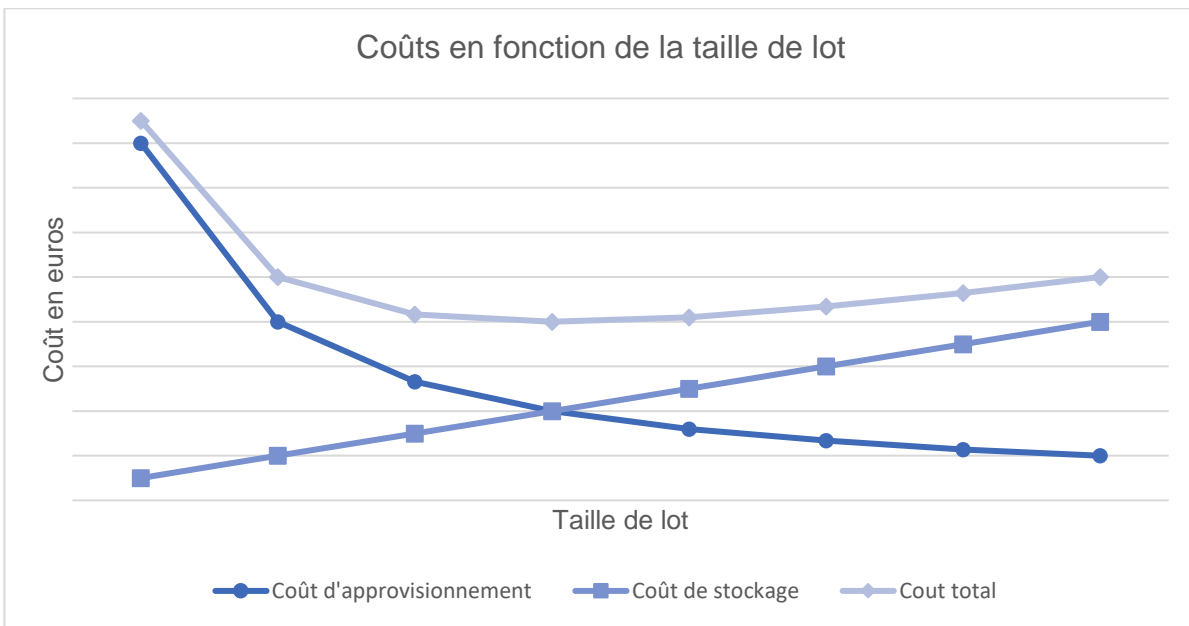
- Calcul du nombre de patient annuel
- Volatilité de la demande sur l'année : fonction de la maladie à traiter
- Stabilité du marché : présence d'autres médicaments compétitifs, ou d'autres industriels recherche de médicaments sur la même pathologie
- Définition du risque : apparition des génériques...
- Calcul des coûts de commande et de stockage

Par conséquent déterminer la taille de lot de Principe Actif et de Produit Fini, il faut dans un premier temps connaître :

- Le besoin annuel en unité
 - o Nombre de patients à traiter
 - o Comportement de saisonnalité de la maladie, par exemple la grippe qui a une forte saisonnalité, ou bien le traitement du diabète qui a une faible saisonnalité
- Stock de sécurité

b) Méthodes de calcul de taille de lot économique

La taille de lot économique est démontrée par la formule de Wilson, elle prend en compte les coûts de stockage et de passage de commande.



Coût annuel de stockage = stock moyen * coût de stockage unitaire

Coût annuel de passage de commande = nombre de commande x coût par commande

Q = quantité produite par lot en unité

Cs = coût de stockage unitaire

k = consommation moyenne par unité de temps

T = période de commande par unité de temps

Cc = coût de commande unitaire

$$\text{coût de stockage} = Cs \times \frac{kT}{2}$$

$$\text{coût de commande} = \frac{Cc}{T}$$

Ce qu'on recherche : coût de stockage = coût d'approvisionnement

$$\text{Donc } Q = \sqrt{\frac{2 \times Cc \times k}{Cs}}$$

Le désavantage de cette méthode est qu'elle est très peu flexible en cas fluctuations de la demande ou en fonction de la saisonnalité. Mais c'est une méthode très simple, qui s'adapte très bien pour une demande stable.

C. La phase de production

L'organisation de la production passe par la planification, elle permet de calculer les quantités et les dates d'approvisionnement de tous les produits. Comme résumé dans le

Tableau 5 la planification se fait dans un premier temps sur un horizon long terme avec le Plan Industriel et Commercial, dans un second temps sur un horizon moyen terme avec le Programme Directeur de Production et enfin sur l'horizon court terme avec l'ordonnancement.

1) La planification

a) Le Plan Industriel et Commercial

Le Plan Industriel et Commercial donne la stratégie de la Direction Générale, il est en général fait sur un horizon d'un an à 6 mois en fonction de la visibilité du marché. Il est mis à jour une fois par mois, voir tous les trois mois en fonction de la politique de l'entreprise. Les acteurs du Plan Industriel et Commercial sont les services de Marketing, Commercial, Industriel et les Ressources Humaines. Les données d'entrées pour définir le Plan Industriel et Commercial sont les prévisions de vente par famille de produit sur l'horizon annuel (ou plan commercial) et les ressources globales.

Les outputs sont :

- Planification par famille de produits
- Cadence de production
- Définition du niveau des stocks critiques nécessaire

b) Le Plan Directeur de Production

Le Programme Directeur de Production est la planification par la direction de production. Il donne la tactique à mettre en place au niveau des moyens et des objectifs de production, soit l'équilibre charge/capacité. A savoir que la charge correspond à la quantité de travail programmée sur une installation de fabrication et habituellement exprimée en heures de travail ou en unité de produit. Quant à la capacité, elle correspond au débit de sortie maximal pouvant être raisonnablement atteint, compte tenu des données actuelles du produit, de la main d'œuvre et de ses équipements.(28)

Il est fait en général sur un horizon de 3 à 1 mois et il est mis à jour toutes les 2 semaines. Le Plan Directeur de Production a comme donnée d'entrée principale le Plan Industriel et Commercial mis en parallèle avec les données de base de la capacité, les tailles de lot, les stocks de sécurité, rendement de production.

Les outputs sont :

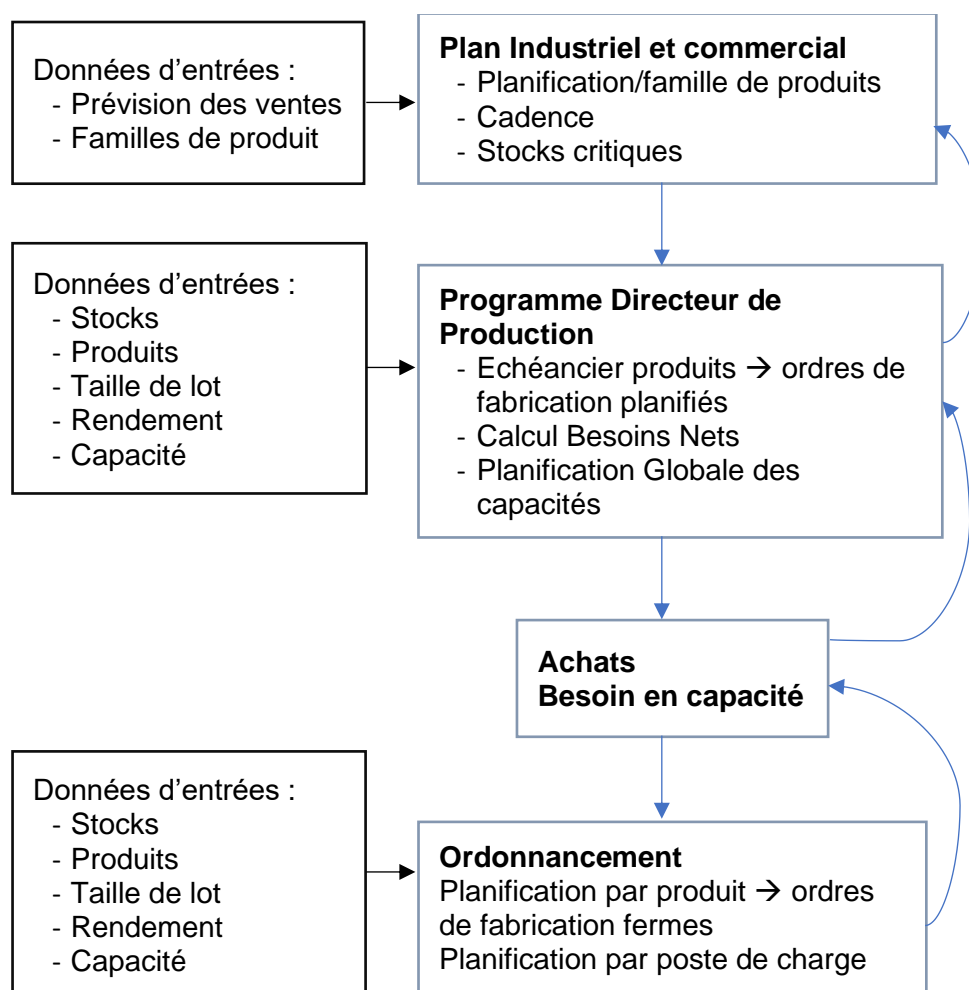
- L'activité de l'unité de production sous la forme d'un échéancier de produits

- Planification globale des capacités : vérifie que l'unité de production a les ressources nécessaires pour réaliser le Programme Directeur de Production.
- Calcul du Besoin Net en matières premières et autres articles, il donne les quantités et les dates d'approvisionnement des matières premières et des composants pour assurer la production. Les achats récupèrent ces informations pour lancer les commandes afin d'avoir les pièces en temps et en heure.

c) L'ordonnancement

L'ordonnancement est la planification opérationnelle de l'atelier dans lequel les objectifs de production doivent être respectés. Il peut être fait sur un horizon de 2 semaines. La mise à jour de l'ordonnancement peut se faire au jour le jour, mais peut varier en fonction de la flexibilité des lignes de production. La donnée d'entrée de ce planning est le Programme Directeur de Production, adapté en fonction des disponibilités des stocks et de la capacité. L'output est le lancement des ordres de fabrication attribué à chaque poste de charges ainsi qu'à chaque collaborateur de production. Pour information un poste de charge correspond à une unité de fabrication constituée d'une ou de plusieurs personnes et/ou machines, et que

Tableau 5 - Résumé de l'organisation de la planification de production



l'on peut considérer comme une entité du point de vue de la planification des besoins en capacité (28).

En résumé : il existe un flux ascendant d'information afin de réajuster les plans et planning en fonction du bon déroulement des activités prévues ou des aléas survenus au cours de la production.

MRP 2 : Manufacturing Ressource Planning est une méthode de planification efficace pour toutes les ressources des sociétés de production, il permet d'avoir des informations à jour chaque jour. Cette méthode a une organisation par service.

ERP : qui signifie « Entreprise Ressource Planning » est un système informatique qui regroupe l'ensemble des modules informatiques indépendants et interfacés à une solution logicielle intégrée autour d'une base de données unique accessible partout dans le monde. On est passé d'une organisation par service à une organisation par processus.

Organisation par service :

- Marketing
- Bureau d'études
- Finance
- Achat
- Production
- Ventes

Organisation par processus :

- Processus de développement de nouveaux produits
- Processus de production de produits spécifiques
- Processus de production de produits standards

2) Organisation d'un site

Un site industriel est organisé en services regroupés par domaine de compétence. Tous les services communiquent entre eux par des flux physiques et d'informations. Par exemple voici la répartition des emplois dans l'industrie pharmaceutique (29) :

- 19 059 emplois dans la fabrication - conditionnement ;
- 3 402 dans la maintenance industrielle ;
- 7 291 dans la qualité ;
- 8 276 dans le support à la production ;

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

a) La production

Les objectifs de la production fixés par le planning. Les sites de fabrication des médicaments organisent leur production en lot de fabrication, la production est faite selon un mode linéaire.

Les lignes de productions sont divisées en poste de travail, également appelé poste de charge représentant une tâche spécifique, une machine, un nombre d'opérateur, les matières. Par exemple pour la production de comprimés :

- Première tâche est la pesée des excipients et du Principe Actif, à l'aide d'une balance et un seul opérateur
- Seconde étape est le mélange et autres étapes de production pour donner une poudre compressible, il existe différentes machines comme des mélangeurs-granulateurs, 2 opérateurs sont nécessaires pour la manipulation des machines.
- Troisième étape est la compression avec, par exemple, une presse à comprimé, 2 opérateurs sont nécessaires pour la manipulation de la machine.
- Quatrième étape est l'enrobage ou pelliculage la machine d'enrobage de comprimé peut être manipulé par un opérateur.
- Cinquième étape est la mise en stock, elle est faite en général dans des big bag.

Lorsqu'un lot de production est terminé, la ligne est nettoyée afin d'éviter toute contamination croisée et les réglages pour la fabrication du prochain lot de production sont faits. Il existe une méthode de réduction de ce temps, elle est appelée Single-Minute Exchange of Dies (SMED), elle consiste à réduire un maximum les temps non productifs de réglage et de préparation des machines, on appelle ces temps « setup time ». Il existe deux types de réglages :

- Les réglages internes, ils sont faits hors production lorsque la machine est arrêtée.
- Les réglages externes, ils sont faits pendant la production, lorsque la machine est en marche.

b) La qualité

Le secteur de la qualité a un impact très fort dans l'industrie pharmaceutique, il permet d'assurer que le médicament respecte les spécifications attendues.

- Assurance Qualité Système : contribue à l'amélioration permanente et à la gestion des systèmes Qualité mis en place sur le site de production. Ce secteur est notamment en charge :
 - o De la gestion documentaire (procédures, consignes...)
 - o De la contribution à l'amélioration permanente et à la gestion des systèmes qualité, comme la génération les indicateurs qualité
 - o De la préparation, organisation et la gestion des inspections et audits externes/internes.
 - o De la gestion des déviations et du suivi des CAPAs (= Actions Correctives, Actions Préventives).
 - o De la gestion des rappels de lot et des retours produits.
 - o De la supervision de l'Assurance Qualité Fournisseur
- Assurance Qualité Fournisseur : Supervise la gestion des fournisseurs des matières premières et articles de conditionnement.
- Assurance Qualité Opérationnelle : responsable de la qualité des produits fabriqués conformément aux exigences réglementaires, aux Bonnes Pratiques de Fabrication et aux directives spécifiques au site industriel. Ce service est responsable du maintien et de l'amélioration de la Qualité sur les lignes de production. Il est garant de la libération des lots commercialisés.
- Assurance Qualité Réglementaire : Assure la conformité réglementaire entre les activités, les dossiers réglementaires enregistrés auprès des autorités de santé, et les réglementations en vigueur telles que les Bonnes Pratiques de Fabrication, ou bien les normes ICH.
- Contrôle Qualité : contrôle des matières en amont de la production c'est-à-dire les matières premières : excipients, Principe Actif ; en cours de production et à la fin de la production. Il assure la validation des méthodes analytiques employées

c) Les affaires réglementaires

Le service des affaires réglementaires pilote les stratégies d'enregistrement des médicaments, c'est-à-dire la mise en place des essais cliniques, l'enregistrement des médicaments et les modifications des AMM, ainsi que les demandes d'autorisation temporaire d'utilisation, d'autorisation d'importation ou d'exportation. Il est responsable de la gestion des contrôles des publicités et des promotions. Il doit assurer la veille réglementaire nationale et internationale et le fonctionnement du site dans le respect des réglementations

en vigueur dans le pays que ce soit au niveau éthique que déontologique. Il est responsable de la traçabilité et l'archivages des documents réglementaires.

Une nouvelle réglementation sur la traçabilité dans la production du médicament. Il s'agit d'une loi mondiale sur la sérialisation dans le but sécurisé la chaîne de distribution du médicament, éviter les médicaments falsifiés. C'est un système de vérification de l'authenticité d'un médicament de sa production à sa dispensation, il passe par un identifiant sous forme de datamatrix, chaque médicament sérialisé dispose d'un dispositif anti-effraction (30) (31).

Enfin il est garant du contrôle les articles de conditionnement conformément à l'AMM et à la réglementation.

d) Logistique

La logistique : manutention et système de stockage

Logistique gère l'entrée et la sortie des matières, de l'extérieur vers l'intérieur du site de production, à l'intérieur même du site et de l'intérieur vers l'extérieur du site. Le service de logistique est garant du stockage des composants dans les bonnes conditions au préalable évalué lors de la constitution du dossier d'AMM pour les médicaments sous leur formulation définitives, ou bien selon les spécifications données par les fournisseurs.

3) Performance de la production et Lean

Il est important dans toutes les industries de mesurer les performances, de suivre la production afin d'être toujours dans l'amélioration et d'identifier les points bloquants et les différentes problématiques.

La performance est l'objectif majeur de la production. Grâce aux nouvelles technologies elle est plus facilement mesurable, elle correspond à la rapidité de production. Par exemple la robotisation est un levier d'amélioration des temps de production depuis de nombreuses années, elle a marqué un tournant dans l'évolution de l'industrie pharmaceutique. La performance est évaluée par le Taux de Rendement Synthétique, il se calcul sur une période de temps défini, sa formule est la suivante : nombre d'unités correctes produites / (cadence * temps d'ouverture machine). Il est exprimé en pourcentage.

Le Lean est une méthode qui est utilisée en production pour produire de manière optimale et de limiter les pertes. Une des célèbres applications est la méthode des 7 mudas qui visent à identifier et supprimer 7 types de gaspillage : la surproduction, le surstockage, les

déplacements inutiles, les traitements inutiles, les mouvements inutiles, les erreurs, défauts et rebuts, les temps d'attente, et enfin la perte des compétences.

III. Organisation des flux entrants et sortants

A. La chaîne d'approvisionnement

La chaîne d'approvisionnement ou aussi appelée *supply chain* est un concept actuel qui comprend différents flux :

- Flux physiques
- Flux d'information et mutualisation
- Transferts de fonds

1) Flux physiques

Les 3 flux physiques :

- Entrée des flux physiques : flux partant des fournisseurs pour arriver dans l'usine de fabrication pour être contrôlés et stockés
- Production, planification et contrôle : les matières premières sont acheminées en production (*Work In Progress*, soit *WIP* sur le schéma) en fonction de la planification. Des contrôles d'échantillons en cours de production et en fin de production font également partis des flux physiques au sein d'un site industriel.
- Sortie des flux physiques : en fin de production les Produits Finis sont stockés avant d'être expédiés.

Les flux de production, comme représenté dans le Tableau 6, peuvent être soit tirés par la

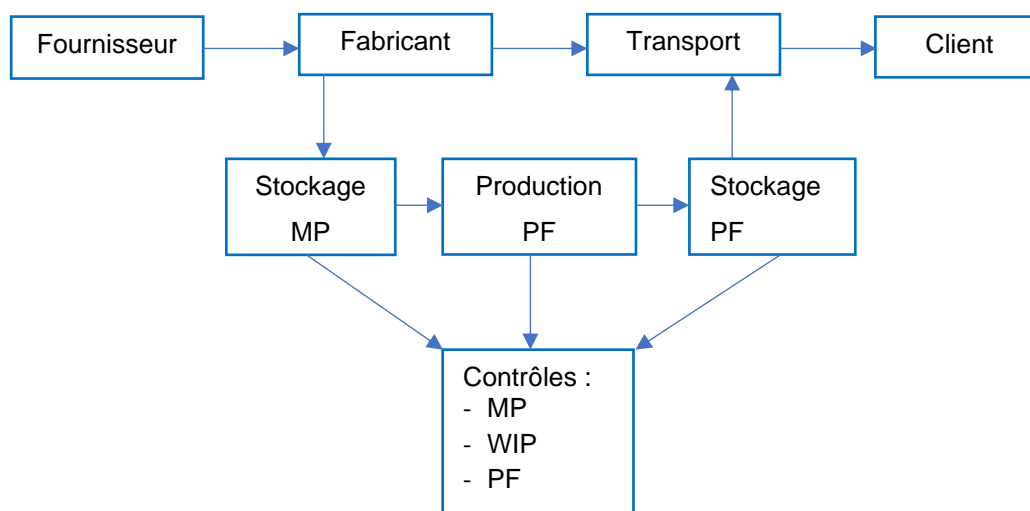


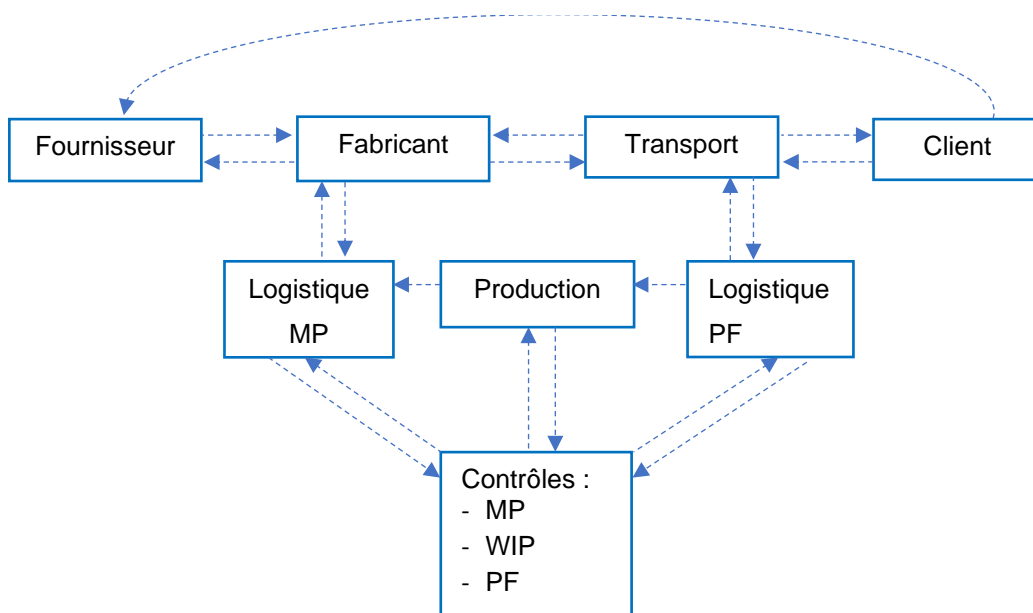
Tableau 6 - Flux physique d'une industrie pharmaceutique

demande soit poussés par la production. Par exemple une production sous flux tiré produit uniquement ce qui a été commandé, l'avantage de cette production est que l'on produit uniquement ce que l'on va consommer, il y a donc peu de stock immobilisés et d'encours, les déchets sont également diminués. En ce qui concerne la production sous flux poussé, par exemple l'industrie pharmaceutique produit de manière poussée des médicaments formulés et des Principes actifs à cause de la taille de lot. La différence entre les flux tirés et poussés est vu observable dans le comportement du flux d'information.

2) Flux d'information

Les flux d'information se font le plus souvent dans les deux sens avec une demande et une réponse dans l'autre sens. Ce sont par exemple les commandes passées par les achats au fournisseur de matières premières. La logistique, elle, donne le niveau des stocks ce qui permet de calculer les besoins et les commandes à passer par rapport à la planification de la production. La planification de la production est quant à elle dimensionnée par rapport aux stocks déjà présent sur le site de Produits Finis. Les contrôles qualité aux différentes étapes de la vie du médicament donnent les informations sur la validité des différents produits. Le Tableau 7 représente un flux d'information selon la méthode tirée, c'est-à-dire que l'information du besoin provient du client et va au fabricant qui va par la suite planifier la production en fonction des commandes. Le Tableau 7 représente le flux poussé, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de prise en compte des commandes des clients avant la planification de la production.

Tableau 7 - Exemple de flux d'information d'une industrie pharmaceutique



3) Les coûts et le bilan financier

a) *Les coûts de production*

Les coûts industriels sont utilisés comme levier d'amélioration des bénéfices ou de réduction des prix de vente.

- Coût du produit : est caractérisé par le coût du produit lui-même associé aux coûts directs de production. Pour les matières premières les coûts directs peuvent inclure les coûts de transport, les taxes et assurances, il est aussi appelé coût au débarquement. Pour les produits fabriqués les coûts directs comprennent les coûts des matières premières, les coûts de la main d'œuvre directe, il est également compris les coûts indirects comme par exemple les coûts associés au bâtiment tel que l'éclairage, le chauffage, la maintenance.
- Coût de détention : comprend toutes les dépenses imputées aux volumes stockés. Ils sont divisés en trois catégories :
 - o Coût des immobilisations : l'argent investi dans les stocks est immobilisé ne peut être utilisé et ne rapporte pas de bénéfice
 - o Coût de stockage : le stockage nécessite de l'espace, de la main d'œuvre et des équipements
 - o Coût du risque : le stockage des produits comprend les risques :
 - Produits obsolètes (perte de la valeur par rapport au marché)
 - Produits détériorés pendant la manutention
 - Vol, oubli ou perte des produits
 - Détérioration du produit due à la péremption
- Coût de commande : correspond au coût pour placer une commande que ce soit sur le site même de fabrication ou avec un fournisseur, il n'est pas dépendant de la quantité commandée, mais le coût annuel de commande dépend du nombre de commande passé sur l'année. Il comprend :
 - o Coût de contrôle de la production : le coût annuel et l'effort consacré aux contrôles est dépendant du nombre de commande, il correspond aux coûts d'ouverture et de fermeture des ordres de fabrication, planification, lancement des lignes de production
 - o Coût de configuration de la ligne ou *setup* : lorsqu'un ordre de fabrication est lancé sur une ligne celle-ci doit être nettoyée (pour éviter les contaminations) et

les machines doivent être paramétrées. Ces coûts ne sont pas dépendants de la quantité produite mais du nombre d'ordres de fabrication annuel lancés.

- Coût de capacité perdue : correspond au coût associé à tous les temps non productifs.
- Coût passage de commande : correspond au coût attribué au passage d'une commande, c'est-à-dire les coûts de préparation commande, de suivi, d'expédition, de réception, d'autorisation de paiement et les coûts de comptabilité du traitement des factures.
- Coût rupture de stock : correspond aux coûts associés à la perte de commande, perte de part de marché ou de client
- Coût capacitaire : correspond au coût lorsque les volumes de production varient par rapport à la capacité de production standard, il comprend les coûts des heures supplémentaires, embauche, ouverture des shifts, licenciement. Ce coût peut être évité en nivelant la charge de la production.

b) Le bilan financier

Le bilan financier est composé du bilan comptable et des comptes des résultats. Le bilan comptable est en résumé défini par les actifs et les passifs, il donne l'avoir net de l'entreprise à une date précise.

Le compte de résultat est défini par les charges et les produits, il donne le résultat net de l'entreprise sur une période de temps donnée. Les charges correspondent aux dépenses et les produits correspondent aux recettes des ventes (32).

L'état des flux de trésorerie, ou appelé *cash-flow statement*, l'analyse du cash-flow ou de la valeur ajoutée permet de déterminer quels sont les flux entrants et sortants de valeurs ajoutées sur le Produit Fini de l'entreprise. Cela permet en cas de déficit dans le bilan financier d'identifier les leviers actionnables.

i. Le bilan comptable

Le bilan comptable est le résumé de ce que l'on possède : les actifs et ce que l'on doit : les passifs. La différence entre les actifs et les passifs donne le capital propre de l'entreprise.

Les actifs sont les possessions qui ont de la valeur, ils sont divisés en plusieurs catégories :

- Les actifs courants sont les possessions qui peuvent être facilement converties en cash, par exemple la trésorerie, les créances clients et les stocks (que ce soient les matières premières, les produits intermédiaires que les produits finis).

- Les immobilisations corporelles correspondent aux terrains, aux constructions et équipements de production. Ces actifs évoluent dans le temps en fonction de la perte de leur valeur dans le temps.
- Les immobilisations incorporelles correspondent aux brevets, licences et fonds de commerce.

Les passifs sont les capitaux, fonds propres et les dettes. Ils sont divisés en deux catégories :

- Les capitaux propres correspondent aux ressources financières que possède l'entreprise, comme le capital social et les réserves qui correspondent aux parts de bénéfices réinvesties dans l'entreprise.
- Les provisions pour risques et charges sont une anticipation d'éventuelles charges ou dettes supplémentaires à venir.
- Les passifs courants correspondent aux dettes à régler dans un temps court, cela peut correspondre par exemple aux dettes dues fournisseurs.
- Les passifs à long-terme sont les dettes qui peuvent être étendues sur une longue période de temps. Cela peut être par exemple les emprunts et les dettes financières diverses.

Le bilan comptable est présenté de la manière suivante dans le Tableau 8:

Tableau 8 - Exemple de Bilan comptable

Actifs		Passifs	
Immobilisations incorporelles		Capitaux propres	
Brevets et licences	30 000	Capital social	70 500
Fonds de commerce	3 000	Réserves	9 000
Immobilisations corporelles		Résultats nets de l'entreprise	49525
Terrains	24 000	Provisions pour risques et charges	4 000
Constructions	26 450	Passifs courants	
Equipements	27 200	Dettes fournisseur	59 560
Actifs courants		Dettes fiscales et sociales	7 800
Trésorerie	15 000		
Créances clients	35 275		
Créances actionnaires	8 600		
Stocks		Passifs long termes	

Matières premières	15 000	Emprunts	46 800
Produits Semi-finis	16 000		
Produits Finis	36 660		
Marchandises	10 000		
Total	247 185	Total	247 185

ii. Le compte de résultat

Le bilan des comptes représente ce que l'on possède et ce que l'on doit, alors que le compte de résultat, lui, représente ce que l'on a gagné et ce que l'on a perdu. Il contient les gains et les dépenses, il est représenté sous la forme d'un tableau comme celui présenté par le Tableau 9.

Les gains, revenus ou produits proviennent des ventes des produits et des services clients rendus. Ils sont directement impactés par les volumes de produits vendus (dans l'industrie pharmaceutique il s'agit des volumes de ventes des médicaments) ou du taux de service rendus (cela peut correspondre aux nombres d'installation de dispositifs médicaux à domicile), mais aussi par les prix de vente. Les entreprises sont toutes orientées vers l'objectif d'améliorer la valeur de leur produit afin de gagner des parts de marchés et ainsi d'augmenter les revenus en vendant plus.

Les dépenses ou charges sont regroupées par catégories :

- Les charges variables et les charges fixes
- Les charges non-incorporable

Les charges variables sont les charges qui évoluent proportionnellement à la production et dépendent des volumes produits, il s'agit par exemple des matières premières ou de la main d'œuvre.

Les charges fixes sont les charges qui sont fixes à chaque étape de production, elles ne dépendent pas non plus des volumes de production. Il s'agit par exemple des charges financières, des coûts restauration des salariés, des dépenses associés au bâtiment comme l'électricité ou le chauffage.

Les charges non-incorporables sont des charges exceptionnelles, comme par exemple une dotation en prévision d'un redressement fiscal. Les charges hors exploitation sont également

classées dans cette catégorie, il s'agit par exemple de l'amortissement des frais de la Recherche et Développement.

Tableau 9 - Exemple de compte des résultats

Charges		Produits	
Charges variables		Ventes Produits Finis	190 000
Matières premières	130 000	Ventes Services	5 000
Personnels	16 000		
Charges fixes			
Impôts	7 000		
Taxes	5 000		
Charges non-incorporables			
<i>Charges exceptionnelles</i>			
Dotations redressement fiscal	9 750		
<i>Charges hors exploitation</i>			
Dotations aux amortissements	16 000		
Total	183 750	Total	195 000

A l'issu du bilan de résultat il est calculé la marge de contribution, la marge opérationnelle et le résultat net ou aussi appelé bénéfices.

La marge de contribution correspond au revenu moins les charges variables. Cette marge divisée par le nombre de produits vendus donne la marge gagnée par unité de vente

$$\text{Marge de contribution} = \text{Produits} - \text{Charges variables} = 49\ 000$$

La marge opérationnelle correspond à la marge de contribution moins les charges fixes, elle correspond à combien de profit a généré l'entreprise.

$$\begin{aligned} \text{Marge opérationnelle} &= \text{Marge de contribution} - \text{Charges fixes} = \text{Produits} - \text{Charges variables} - \\ &\quad \text{Charges fixes} = 37\ 000 \end{aligned}$$

Le résultat net ou les bénéfices correspondent aux produits moins les charges.

$$\text{Résultat Net} = \text{Produits} - \text{Charges} = 12\ 250$$

iii. Etat des flux de trésorerie

L'analyse des flux de trésorerie est l'analyse de l'entrée et de la sortie des flux financiers, on parle aussi de *cash-flow analysis* il permet d'identifier la valeur ajoutée de la marchandise et

des stocks. Par exemple la matière première réceptionnée possède le niveau de valeur le plus faible, au fur et à mesure de l'avancement de la production la valeur du produit augmente, on parle de valeur ajoutée des encours ou WIP. Les valeurs des encours absorbent les frais généraux. Tant que les produits ne sont pas vendus ils ne génèrent pas de cash, il s'agit d'immobilisation à forte valeur. Par exemple si une entreprise de production et de conditionnement de comprimés stocke ses médicaments produits et conditionnés l'impact sur l'immobilisation des stocks sera important et n'apportera pas de liquidité pour payer les frais de l'entreprise. L'entreprise a besoin de cash pour payer ses factures et le cash est généré par les ventes. Le flux de cash doit être suffisant pour compenser les dépenses. L'entreprise développe un statut financier afin de définir l'entrée et la sortie du cash, il permet d'identifier un déficit et de mettre en place des actions comme des emprunts.

Il existe une autre méthode d'analyse du statut financier de l'entreprise *the operating margin walk*, cet outil permet d'analyser la variation de la marge opérationnelle entre deux périodes données. C'est un outil simple et puissant qui permet de comprendre ce qu'il se passe dans un business. Il existe quatre paramètres qui peuvent influencer la modification des marges opérationnelles :

- Changement de prix de vente
- Changement de volumes de vente
- Changement des charges variables par unité
- Changement des charges fixes

B. Distribution

1) Les acteurs

La distribution aux acteurs de vente est assurée soit directement par les fabricants, soit par l'intermédiaire de grossistes-répartiteurs ou centres d'achat. En France, il existe 7 entreprises de grossiste-répartiteur réparti sur le territoire :

- OCP répartition
- CERP Rouen
- CERP Bretagne Atlantique
- CERP Rhin-Rhône-Méditerranée
- Alliance Healthcare
- Phoenix Pharma
- Giphar

Depuis 2009, les officines peuvent mutualiser leurs achats non remboursables par des centres d'achat pharmaceutique.

Les grossistes-répartiteurs peuvent adopter les stratégies de gestion des stocks en possédant pleinement le stock ou alors ils peuvent être dépositaire en mettant à disposition à leur client des espaces de stockage.

2) Stratégies de distribution

La distribution du médicament de l'industriel jusqu'à l'officine est majoritairement fait par les grossistes-répartiteurs.

Les grossistes-répartiteurs achètent et stockent les médicaments en gros aux industriels avant de les vendre aux officines, ils ont l'obligation de référencer deux tiers des références commercialisées et de livrer dans maximum 24h les commandes des officines (33).

Ils sont répartis sur 199 sites de stockage en métropoles et DOM, à eux 7 ils permettent de distribuer 97,7% des références disponibles aux officines (34).

Le dernier maillon du circuit de distribution du médicament sont divisés en 2 types d'acteurs de vente : les officines pour la vente en ville et les Pharmacies à usages intérieurs pour les hôpitaux. Les officines sont obligatoirement tenues par un pharmacien, la licence des officines est réglementée à 2500 habitants au km².

PUI : achètent 95% des médicaments directement chez les fabricants*

Les distributeurs bloquent la vente des médicaments pour lesquels le délai avant péremption est inférieur à 4 mois.

Gestion des stocks selon le critère dit FEFO *First Expired First Out* et non FIFO *First In First Out*.

C. Retour

Gérer la récupération, le recyclage et la réutilisation de la matière

1) Rappel de lots d'un industriel

En cas de découverte d'un défaut sur un lot, problème de pharmacovigilance, ou à la suite d'une décision de suspension ou suppression de mise sur le marché. Le rappel de lot(s) se fait par l'industriel ou bien par l'autorité sanitaire, il doit être effectué rapidement et efficacement. Pour un médicament expédiés à des distributeurs, ceux-ci doivent être

identifiés rapidement et contacter, cela nécessite une traçabilité et une disponibilité des informations irréprochables (10).

1) Traitement des déchets industriels et retour des patients

Selon le décret n°2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés, paru au Journal Officiel le 19 juin 2009 chaque laboratoire pharmaceutique qui produit des médicaments à usage humain doit contribuer à la prise en charge des médicaments non utilisés (35). C'est-à-dire qu'il revient à la charge de l'industriel de financer la destruction des médicaments mis sur le marché et non utilisés.

Le retour des patients des médicaments non consommés ou périmés se fait par l'intermédiaire de l'officine de ville qui a l'obligation de récolter gratuitement ces médicaments, selon le code de la santé publique Article R4211-23 (36). L'officine est en relation avec des organismes spécialisés dans le recyclage dont Cyclamed qui est un éco-organisme qui récupère les médicaments non utilisés auprès des officines, grossistes-répartiteurs et industriels. Le but de cet organisme est de limiter l'impact écologique des médicaments jetés, les pharmaciens d'officine ont l'obligation de récolter les médicaments retournés par les patients et les médicaments impropres à la consommation. Ceux-ci sont ensuite stockés par les grossistes-répartiteurs dans des conteneurs sécurisés, qui seront ensuite utilisés dans la valorisation énergétique. La méthode utilisée est l'incinération, les unités d'incinération récupère l'énergie sous forme de vapeur et d'électricité pour alimenter le mix énergétique. L'élimination des médicaments non utilisés et de leur emballage pour une tonne (incinération, location et transport) est de 252€ en 2018. Cet organisme est financé par les industriels pharmaceutiques à l'aide d'une cotisation de 0,0032€ HT par boîte de médicament (37).

L'organisme Adelphe partenaire de Cyclamed et du Leem est spécialisé dans la gestion du recyclage pour les emballages des médicaments non utilisés.

Deuxième partie : impacts et influences du dimensionnement des tailles de lot de production dans le cadre de médicaments vieillissants

L'étude des deux cas qui seront présentés par la suite a été faite chez un façonnier français qui restera confidentiel, une présentation générale du fonctionnement et de l'organisation du

site de production est faite afin de placer un contexte et un cadre pour comprendre le raisonnement qui va suivre.

I. Etude de cas chez un façonnier

A. Le contexte industriel

1) Le façonnier et l'organisation du site de production

a) *Présentation du site de production d'un façonnier*

Les cas décrits se situent dans le cadre industriel d'un façonnier, un façonnier est l'équivalent d'un sous-traitant pour la formulation et le conditionnement des médicaments, il n'est pas détenteur des brevets du médicament. Son nom et adresse est renseigné dans l'AMM et il est soumis à toutes les réglementations en vigueur dans le pays, c'est à lui de gérer la production afin d'approvisionner en quantité et en temps voulu le client, qui est le détenteur du brevet.

Ici nous allons prendre le cas d'un façonnier leader en France qui regroupe plus de 10 000 collaborateurs travaillant pour un millier de clients répartis sur tout le globe. Le site de production qui nous intéresse, a un chiffre d'affaire pour l'année 2018 qui s'élève à 83 millions d'euros et plus de 400 collaborateurs présents sur le site. Ce site est spécialisé dans la formulation et le conditionnement de médicaments. Les médicaments sont fabriqués et/ou conditionnés sous les formes sèches suivantes : comprimés, gélules, poudres pour suspension orale ; ainsi que sous les formes injectables : flacons, ampoules et lyophilisés. La production est exportée à 90% dans 130 pays, les 10% restants sont destinés à la France.

La réalisation de cette étude s'est déroulée au sein du service client et planification qui appartient au département *supply*. Ce département est constitué de différents services :

- Le service achats et artworks : il assure l'approvisionnement des matières premières et articles de conditionnement, il coordonne la gestion des fournisseurs. Il est également garant du développement des textes et des graphismes des articles de conditionnement imprimé. Étant dépendant des autorisations de mise sur le marché, ce service est fortement réglementé par les agences du médicament de chaque pays d'exportation.
- Le service logistique : il coordonne les flux de produits depuis la réception jusqu'à l'expédition, et gère notamment le magasin avec une capacité de 18 000 palettes ainsi qu'un magasin de stockage à froid.

- Le service client et planification : il est l'interface entre l'usine et les clients. Il est en charge d'organiser le flux de conditionnement par la planification et l'ordonnancement, afin de fournir aux clients les quantités demandées aux dates requises dans le respect des engagements contractuels.
- Le service support *supply* : il est responsable de la gestion des flux de production des semi-finis, il gère également la définition des besoins d'approvisionnement de matières premières et des composants nécessaires à la production, tels que les articles de conditionnement.

b) Organisation de la relation Façonnier – Fournisseurs – Clients et les systèmes informatiques

La relation entre le façonnier et son client qui est le détenteur du brevet. La Figure 11 représente présente les flux physiques et d'informations entre le client et Façonnier. Les marchés clients, caractérisés par un pays ou un groupe de pays, passent des commandes au service client du façonnier. Le service support *supply* commande alors les articles de conditionnements et les excipients auprès des fournisseurs spécifiques. Les Principes Actifs sont, quant à eux, approvisionnés par les fabricants renseignés dans l'AMM. Le client possède un service à part entière qui gère l'externalisation de la production, on l'appelle ici *External Supply* client, il va notamment coordonner la relation entre ses marchés et le façonnier.

Le façonnier utilise un ERP (Entreprise Ressource Planning), il s'agit d'un progiciel qui gère l'ensemble des processus et des fonctions d'une usine, comme la gestion des stocks ou bien des ressources humaines. Ce système ERP en place possède des interfaces :

- Interfaces marchés : entre l'ERP façonnier et l'ERP client, que chaque planificateur des marchés maintient à jour.
- Interfaces fournisseurs : l'ERP calcule les délais nécessaires pour l'approvisionnement des articles ou des matières premières/excipients pour la production des commandes clients reçues et planifiées.

Ces interfaces permettent la mise en place de la méthode *Vendor-Management Inventory* (VMI). Elles ont différentes fonctions selon l'identité du destinataire.

Le VMI, est un moyen d'optimiser les performances de la chaîne logistique. Lorsqu'il s'agit d'un VMI entre le façonnier et son fournisseur, cela consiste à autoriser le fournisseur à connaître les stocks de ses produits chez le façonnier et donc d'être responsable de leurs

niveaux. Il effectue le réapprovisionnement à partir de l'analyse régulière des données du stock. L'approvisionnement du site en articles de conditionnement et en excipients se fait à 70% grâce au VMI, les 30% des approvisionnements restant se faisant par commandes sur un horizon de 8 semaines. Ce moyen permet non seulement une meilleure maîtrise des stocks mais également une diminution de l'immobilisation des stocks.

Le client est organisé dans chaque pays en entités qui gèrent l'approvisionnement du marché local. Ces entités sont constituées de commerciaux et de planificateurs. Les

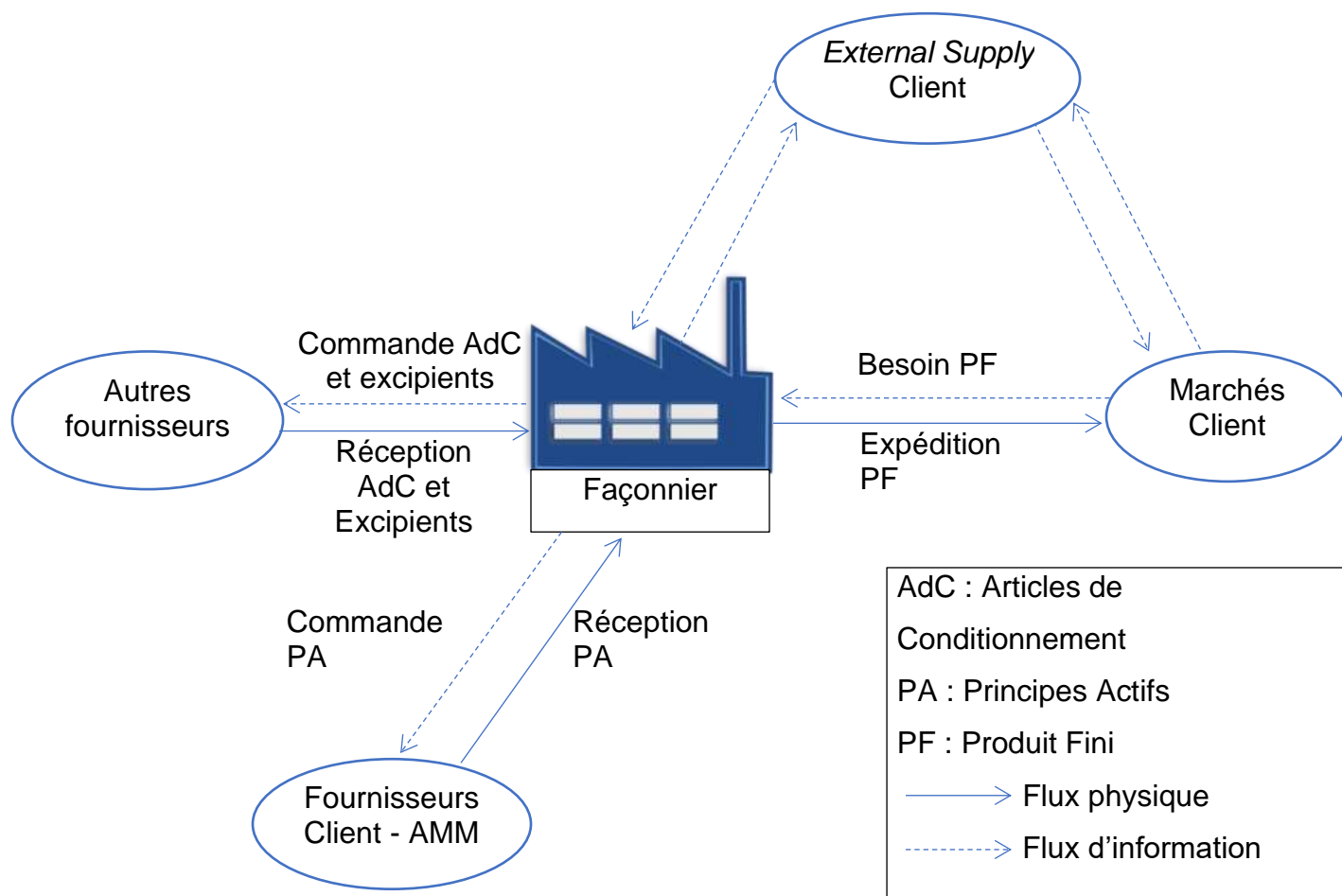


Figure 11 Relation entre le Façonnier et son client

commerciaux se chargent de faire la prévision des ventes, celles-ci seront transmises aux planificateurs qui assureront l'approvisionnement par le façonnier grâce à l'interface entre les deux ERP. Ils gèrent un portefeuille de produits tout comme leurs homologues planificateurs chez le façonnier.

c) Le modèle de production

Afin de pouvoir traiter la problématique de ce sujet dans les meilleures conditions, la familiarisation avec le fonctionnement de la chaîne de production et la gestion des flux

physiques et d'information par la planification est une étape essentielle. Voici donc dans un premier temps comment fonctionne la production.

La particularité du Façonnier est la dimension de son portefeuille de produits, il est constitué d'environ 1 500 références. Une référence correspond à un *Stock Keeping Unit (SKU)*, dans ce contexte cela correspond à un principe actif d'un dosage et de source spécifique pour un marché particulier. Une source spécifique correspond à l'origine du principe actif. Pour qu'un pays puisse recevoir le médicament de cette source il faut qu'il y ait un accord réglementaire par les autorités sanitaires du ou des pays d'expédition. Un marché peut correspondre à un ou plusieurs pays.

La réglementation des produits pharmaceutiques impose de nombreuses règles, notamment :

- les délais de péremption,
- la traçabilité des produits utilisés et fabriqués,
- les textes à apposer sur les conditionnements,
- les sources de production de principes actifs autorisées,
- la taille de lot de production du semi-fini enregistrée dans le dossier d'AMM.

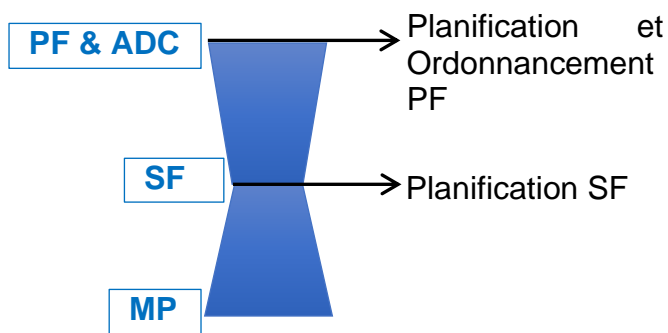


Figure 12 : Modèle "Assemble To Order"

La forte valeur ajoutée des produits nécessite de garder une immobilisation des stocks la plus faible possible, et contraint l'usine à avoir un niveau de stock de produits finis très bas.

Ceci est une des raisons pour laquelle la production est organisée dans un modèle appelé « *Assemble To Order* ». Il est adapté pour les productions qui suivent une forme de sablier comme le montre la Figure 12, c'est-à-dire qu'il y a beaucoup de matières premières transformées en peu de semi-finis, qui vont être assemblés en une grande variété de produits-finis.

Ce modèle est constitué en deux étapes distinctes, qui se déroulent de la manière suivante sur le site :

La première est la fabrication des semi-finis, correspondant aux médicaments sous leur forme galénique finale. C'est-à-dire aux principes actifs d'une source spécifique, d'un dosage particulier et sous une forme particulière, ils sont communs à plusieurs SKUs. Les semi-finis sont produits en quantité et selon les processus définis et validés dans l'AMM. Ils sont ensuite stockés, en attendant le lancement de la deuxième étape.

Le façonnier dispose de deux types de semi-finis :

- Ceux qui sont fabriqués sur le site : la planification des semi-finis fabriqués est gérée par l'équipe de support *supply* en fonction des besoins clients reçu par l'intermédiaire de l'interface entre l'ERP client et l'ERP Façonnier. La taille de lot étant fixée réglementairement la quantité produite sera toujours la même.
- Ceux qui sont importés en vrac d'un site de fabrication d'un client, on les appelle les semi-finis importés, ils sont gérés par le service External Supply client en fonction de la visibilité des stocks qu'ils ont grâce à l'interface entre les ERP. Dans ces cas, la seule étape faite sur le site est le conditionnement.

La deuxième étape de production est le conditionnement des semi-finis. Celle-ci est faite sur la base des prévisions de vente et n'est faite que lorsqu'un besoin client est enregistré dans le système, on appelle cette partie de la production *Make To Stock*.

Nous avons donc deux tailles de lots : la taille du lot du semi-fini et la taille de lot du produit fini. Comme vu précédemment, elles n'ont pas les mêmes contraintes réglementaires :

- La taille de lot du semi-fini est déposée réglementairement dans l'AMM, et ne peut donc pas varier.
- La taille de lot des produits-finis peut être modifiée après négociation avec le client, elle est l'un des paramètres enregistrés dans l'ERP et le contrat d'approvisionnement. C'est l'un des critères qui rentre en compte lors du calcul du prix de vente des médicaments aux marchés.

d) Les commandes et la planification sur le long et le court terme

i. Les commandes clients

Les besoins des clients ou marchés sont connus par le façonnier grâce aux commandes. Les clients peuvent passer leurs commandes selon deux modèles :

- Le modèle *Supply to Order*, la commande est passée par le client, qui gère lui-même son stock. Les commandes sont faites sur un horizon ferme de 3 mois et les prévisions sur 12 mois variables.
- Le modèle *Replenishment*, qui est aussi appelé point de commande, le façonnier a une visibilité complète des stocks et des prévisions de vente du client ainsi que de leur stock de sécurité. Il n'y a pas d'horizon ferme et les prévisions varient tous les jours.

ii. Organisation de la planification sur le long terme

La planification au long terme correspond à la mise en place d'un Plan Industriel et Commercial (PIC) sur un horizon d'un an, il est revu tous les trois mois et permet de donner à l'usine les priorités de production de l'année. Le PIC sollicite les services marketing, *supply* et production. En amont de l'établissement du PIC, l'analyse de l'évolution des besoins clients est faite par le service Marketing afin de déterminer les prévisions de vente sur une année.

Les prévisions de vente permettent alors de déterminer la charge et de définir l'équilibre Charge/Capacité de l'usine.

- La charge est caractérisée par la quantité de médicaments à produire et la priorité attribuée à tel ou tel médicament. Les besoins des patients représentés par les marchés définissent ces priorités. La charge correspond à la réponse aux besoins des marchés.
- Comme vu précédemment la capacité correspond au débit de sortie maximal pouvant être raisonnablement atteint, elle dépend des ressources, de la productivité des machines, de temps d'ouverture de l'usine, des capacités financières et la disponibilité des composants chez les fournisseurs. En bref la capacité est la quantité de produit fini que le travail des opérateurs et l'équipement performe en un temps imparti.

Tout au long de l'année des pré-PIC sont faits mettant en relation les services *Supply* et de production afin de statuer sur les besoins clients, les retards et la capacité de production. Les pré-PIC se font tous les mois et re-planifie l'activité de l'usine sur un horizon de trois mois. Il permet de repositionner les plannings en fonction des aléas de production et des modifications des besoins clients.

A moyen terme est réalisé le Plan Directeur de Production (PDP) est fait sur un horizon de production 8 semaines, par les planificateurs du service *supply* il est revu de manière hebdomadaire. Il en découle, une planification dans le système ERP, c'est-à-dire au

positionnement des tâches de production dans un planning prévisionnel. Ainsi l'ERP va automatiquement faire le Calcul des Besoins Nets (CBN) en Matière Première (MP) et en Article de Conditionnement (AdC). Puis le service support *supply* fera les demandes d'achats aux fournisseurs.

iii. La planification et l'ordonnancement au court terme

L'ordonnancement est fait sur un horizon de 3 à 4 semaines maximum, et actualisé tous les jours. Les évènements qualité, par exemple de type déviations, les retards fournisseurs, les retards sur ligne ou les évènements imprévisibles sont des causes de modifications de planning et peuvent entraîner d'importants changements.

Voici résumé dans le Tableau 10 l'enchaînement des actions de planification du long au court terme.

Tableau 10 - Résumé des actions de la planification

Quoi ?	Qui ?	Quand ?	Comment ?
Diffusion des besoins clients	Clients ou ERP client	STO ou Replenishment	Interfaces ERP façonnier - ERP client
PIC	Production / Supply / Finance / Qualité	Mensuel Horizon : 12 mois	Par ligne de production / Technologie
Pré-PIC	Supply / Production	Mensuel Horizon : 3 mois	Réunion mensuelle des services pour réviser les prévisions de production
PDP	Planificateurs	Hebdomadaire Horizon 8 semaines	Organisation des ordres de fabrication : suggéré, planifié, fixé par SKU sur le planning
CBN en MP et AdC	ERP	Hebdomadaire (mercredi soir) Horizon en fonction PF / MP et AdC	Sur la base du PDP en tenant compte de l'état des stocks l'ERP calcule les besoins nets en MP et AdC
Demande	Support <i>supply</i>	Hebdomadaire	ERP

Quoi ?	Qui ?	Quand ?	Comment ?
d'achat		Horizon : 6 mois	
Ordonnance ment	Techniciens de flux	Journalier Horizon : 3 à 4 semaines	ERP / Fichier d'ordonnancement

e) *Les contrats d'approvisionnement*

Les approvisionnements des produits pour les marchés doivent respecter des règles établies entre le marché et le façonnier, elles permettent d'assurer un service rendu en accord avec les attentes des clients et des conditions de vente claires. Toutes les informations sont résumées dans les contrats d'approvisionnement.

i. *Composition des contrats d'approvisionnement*

Un contrat d'approvisionnement pose les paramètres d'expéditions fixés d'un commun accord entre trois acteurs : le marché client, le service *external supply* du client et le Façonnier.

Il est divisé en trois parties :

- Les informations générales : il s'agit de toutes les informations sur le Produit Fini vendu, soit le nom du médicament, le dosage en Principe Actif, le conditionnement, les codes d'identifications, le pays de destination et les volumes de vente.
- L'approvisionnement : il s'agit des paramètres de commande dont les minimums de commandes, le stock de sécurité, les délais de péremption et de fraîcheur.
- Le transport : cela concerne les paramètres tel que l'incoterm d'expédition, les lead times de préparation et de transport en fonction du moyen de transport et le pays d'expédition.

Pour chaque marché un unique contrat est mis en place dans lequel les médicaments sont regroupés, chaque paramètre varie en fonction de la référence. Il y a donc en général plusieurs médicaments de différentes familles dans un contrat, leur nombre peut varier entre 1 et 90 SKUs.

Pour qu'un contrat d'approvisionnement soit validé, les trois parties doivent être d'accord avec les conditions posées, les changements de taille de lot de conditionnement de Produit Fini doivent être validés par un document signé par le responsable Supply du Façonnier et le

responsable *external supply* du client et les prix doivent être validés par les services financiers *external supply* du client et de leurs marchés respectifs.

Les contrats doivent être mis à jour annuellement avec le marché et le service *external supply* du client. La principale difficulté réside dans le respect de cette fréquence, en effet lors de la revue des SCAs, chacun des 1500 SKUs présents sur le site doivent être revus. Il s'agit donc d'une activité à fort impact temps / homme.

ii. Les paramètres négociés

Les informations générales ne sont pas négociées car il s'agit de l'identité du médicament vendu.

- Le transport

Dans ce cas particulier le Façonnier exporte de manière homogène entre tous les marchés selon l'incoterm EXW (Ex Works) cela signifie qu'il est responsable de mettre à disposition la marchandise sur le quai de livraison. Le client, lui, est responsable du transport et des temps de transfert. S'il y a un entreposage intermédiaire, il est responsable de gérer les temps de préparation. Le respect des lead times d'expédition ainsi que le moyen de transport sont donc à la charge du client.

- L'approvisionnement

Les paramètres d'approvisionnement sont définis ci-dessous :

- Stock de sécurité : quantité de Produits Finis qui permet de limiter le risque de rupture de stock. Ce paramètre est fixé par le marché.
- Délai péremption est le temps limite de consommation du produit à partir du moment où le médicament est mis sous sa formule finale. Ce paramètre est fixé selon la réglementation du marché, cela signifie qu'il peut varier d'un pays à un autre pour un même médicament ayant une nomenclature identique mais qu'il ne peut pas être renégocié.
- Délai de fraîcheur, présenté dans la Figure 13 est le nombre de mois restant au départ de l'usine avant la date de péremption du produit. En général les marchés ont pour objectif 75% du délai de péremption. C'est-à-dire qu'un produit pour lequel le marché a un délai de péremption de 36 mois, le client souhaitera recevoir son produit avec un délai de fraîcheur de 27 mois.

- Objectif de couverture de stock en nombre de jour correspond au nombre de jour couvert par la quantité approvisionnée qu'un marché souhaite avoir. Ce paramètre conditionne la fréquence d'approvisionnement.
 - *Frozen period* : est la période gelée durant laquelle le client ne peut ni changer, ni passer de commande, elle est fixée à 3 mois pour les marchés en *Supply To Order* et 0 mois pour les marchés en *replenishment*.
 - Minimum de commande de Produit Fini et la couverture minimum par commande correspondent au minimum d'unité que le client pourra commander. Il s'agit d'une quantité fixe minimum à laquelle le client peut ajouter des unités en fonction du besoin. La taille de lot minimum est négociée entre le Façonnier et le client.
 - Fréquence de livraison : correspond au nombre d'expédition en une année, il est dépendant du besoin annuel et du minimum de commande.
- Négociation des minimums de quantité de commande

Le Façonnier présenté ici possède des lignes de conditionnement avec des cadences allant de 80 à 300 boîtes par minute, de plus une ligne conditionne plusieurs Produits Finis. A l'inverse un même Produit Fini ne peut pas être conditionné sur plusieurs lignes. Il arrive fréquemment que pour un même Produit Fini un marché ait besoin de 200 boîtes/an et un

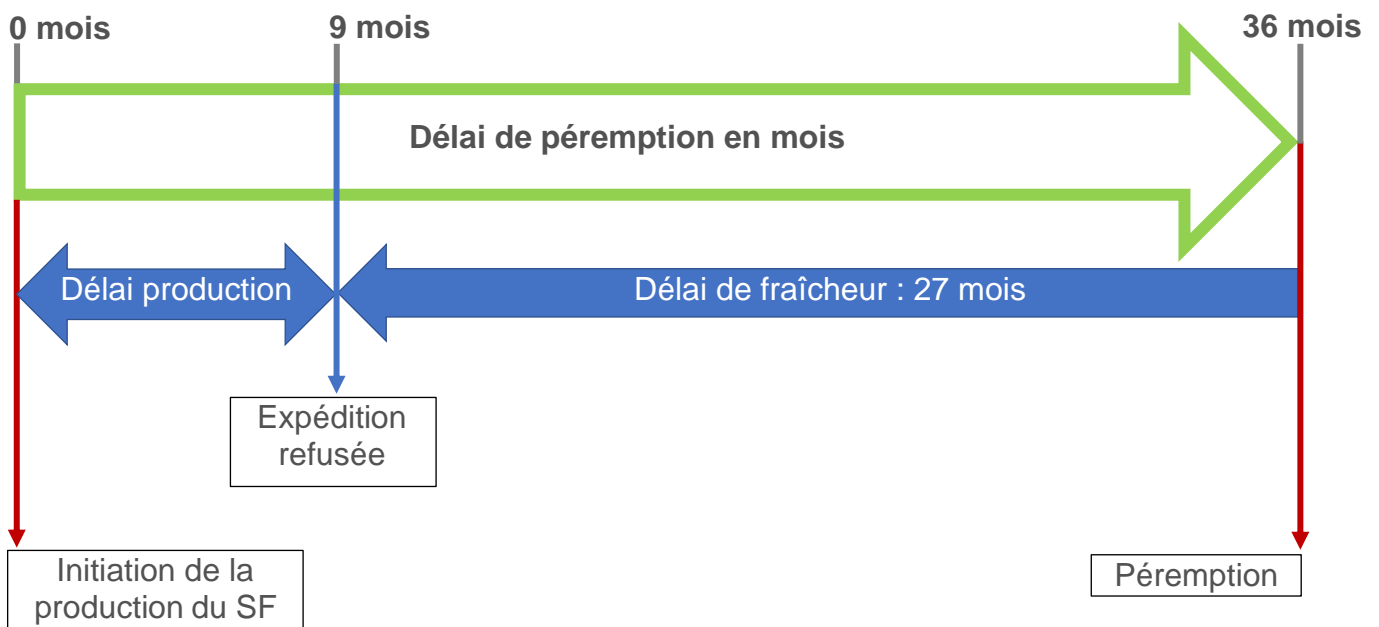


Figure 13 : Relation entre le délai de péremption et le délai de fraîcheur

autre marché de 100 000 boîtes/an. Dans le cas du faible besoin, à cause de la cadence minimale, la ligne de production sera obligée de produire plus que la quantité demandée. Si le Produit Fini est destiné à plusieurs pays alors il y a possibilité de regrouper les besoins. Cependant en 2019 la réglementation européenne obligera les pays à mettre en place une sérialisation au niveau de la production, ce qui compliquera le regroupement de plusieurs pays pour un Produit Fini.

2) Définition du problème et analyses des causes racines

Le Façonnier ayant une production en deux phases, la première étant de produire par lot de semi-fini pour stocker puis pour ensuite conditionner le médicament en fonction de la demande client. La phase de stockage doit être contrôlée et son utilisation doit être organisée de façon à limiter les pertes de matières et de coûts. En effet le semi-fini a une durée d'utilisation limitée en fonction des délais de fraîcheur (temps entre la fabrication du semi-fini et son expédition), il est utilisé selon la méthode « first in – first out », méthode qui consiste à utiliser le lot le plus ancien. Pour respecter cela, le Façonnier doit maintenir en permanence une surveillance et une traçabilité de ces stocks, pour identifier les stocks à utiliser en priorité ou les stocks à mettre en quarantaine s'ils ont dépassé leur date de péremption. L'analyse des stocks permet aussi d'identifier d'autres événements comme une surconsommation d'un produit ou au contraire une sous-consommation. C'est de cette manière qu'a été identifié un certain nombre de stocks de semi-finis peu utilisés, ou « dormant ».

Le problème a été identifié pour deux médicaments, notamment, le Médicament A pour lequel entre 2017 et 2018, 56% des stocks produits ne sont plus utilisables car trop vieux. De la même manière le Médicament B entre 2017 et 2018 24% de ses stocks de semi-fini ne sont plus utilisables.

a) *Les acteurs et les causes décisionnelles du stock à détruire*

Les acteurs impliqués dans ce problème sont la logistique, responsable de la gestion des stocks ; la production responsable de la planification et de la consommation des semi-finis ; le service client, responsable de la négociation des contrats d'approvisionnement.

En effet le problème est identifié au niveau de l'utilisation des semi-finis en stock, la logistique est responsable de fournir le stock selon un ordre « first in – first out », respectant tous les critères d'acceptation des clients, en appliquant la planification que la production a organisé en fonction de son carnet de commande.

Le service Client, lui, négocie avec les clients un paramètre primordial : le délai de fraîcheur. Il est en effet extrêmement important car s'il n'est pas respecté le marché client a le droit de refuser le lot. Le délai de fraîcheur est dépendant d'autres éléments tels que :

- la date de fabrication du semi-fini,
- le délai de péremption.

La soustraction du délai de péremption au le délai de fraîcheur donne le délai maximum dont dispose l'usine pour conditionner et expédier le produit fini, comme l'indique la Figure 13.

Prenons l'exemple d'un produit avec un délai de péremption de 36 mois et un délai de fraîcheur de 27 mois. À partir du début de la production du semi-fini il reste 9 mois pour faire le conditionnement, sachant qu'après la fin de la fabrication il faut compter minimum 1 à 2 mois pour : les contrôles qualité, le conditionnement et la libération d'un lot. Le semi-fini peut donc être utilisé pendant 7 à 8 mois.

Avec les mêmes délais de péremption et de fraîcheur, imaginons maintenant que nous sommes en présence d'un semi-fini qui a un taux de rotation très faible et uniquement produit tous les 12 mois. Si un besoin client tombe au bout du 11ème mois de vie du lot de semi-fini, montré sur la Figure 14, le client n'acceptera pas de recevoir un lot si vieux car le délai de fraîcheur du lot sera alors de $(= 36-11)$ 25 mois et non 27mois.

L'enjeu dans la négociation des délais de fraîcheur est donc majeur. De plus les tailles de lot des semi-finis est fixée réglementairement, le façonnier ne peut pas ajuster les productions

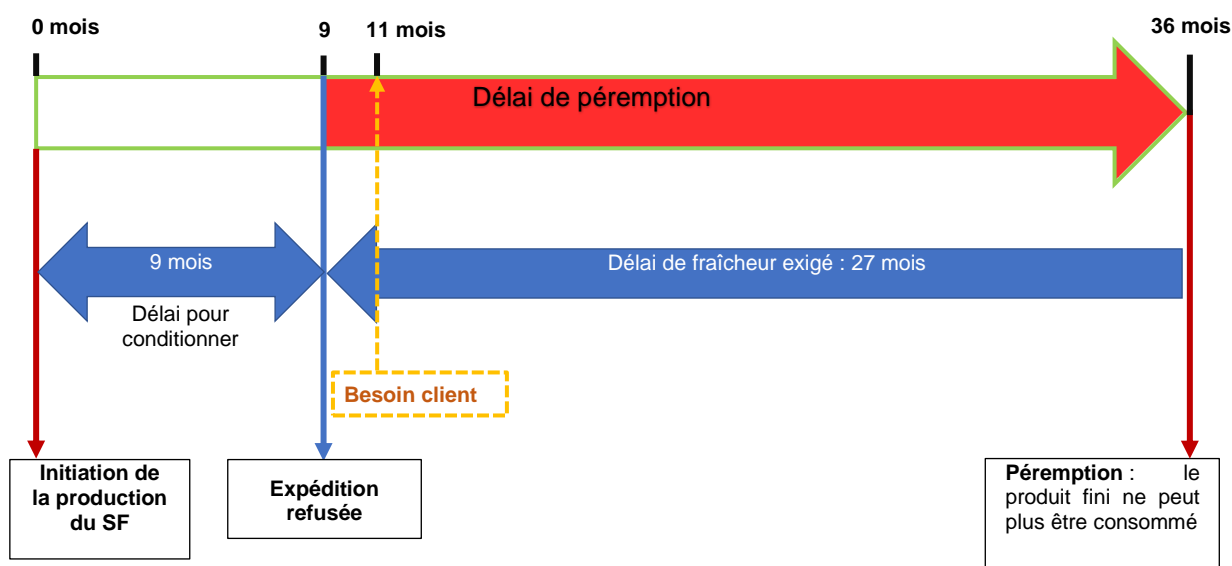


Figure 14 : Impact d'un délai de fraîcheur inapproprié

de semi-finis en fonction des besoins.

Un lot de semi-fini est décrété inutilisable lorsque celui-ci ne respecte plus les délais de fraîcheur négocier avec les clients, ou alors lorsque celui-ci est détérioré.

b) Causes racines du vieillissement des stocks

Pour déterminer les causes racines de vieillissement des stocks et donc l'augmentation du stock à détruire nous allons nous intéresser aux deux cas des Médicaments A et B identifiés auparavant.

B. Cas 1 : le Médicament A

1) Présentation générale du Médicament A :

Le cas du Médicament A est un traitement pour les maladies cardio-vasculaires, plus particulièrement l'insuffisance cardiaque. Il appartient à la famille des diurétiques. Il s'agit d'un princeps pour lequel l'AMM a été validée en 2005. Son brevet est tombé dans le domaine public en 2014.

Voici les caractéristiques du produit :

- Décliné en deux dosages : 25 mg et 50 mg, nous allons nous concentrer sur le dosage 50 mg.
- Taille de lot de fabrication du semi-fini ou comprimé de 50 mg : 2 000 000 comprimés
- Les comprimés de 50mg sont déclinés en 7 types de conditionnements selon le nombre de comprimés par boîte. Un SKU est associé à un marché et un conditionnement spécifique

2) Evolution des volumes de vente et répartition de la distribution mondiale

Depuis la validation de l'AMM en 2005, nous retrouvons dans l'évolution des volumes de vente du Médicament A les trois phases de la vie d'un produit sur le marché. La première phase de croissance du marché, qui est marquée de 2008 à 2011, pour une mise sur le marché en 2005 nous pouvons estimer que la croissance a été tardive, mais une évolution par la suite importante allant de 89% à 48% d'augmentation des volumes de vente par an. La seconde phase de stabilisation des ventes s'est déroulée de 2012 à 2014 avec des évolutions tournant autour de 5% puis une légèrement baisse d'environ 1% de 2013 à 2014 qui marque le début de la phase de décroissance. Cette phase débute en 2015, les volumes de vente en trois ans ont diminué d'environ 49% = $\frac{19\,833\,816 - 8\,415\,698}{23\,319\,772} \times 100$.

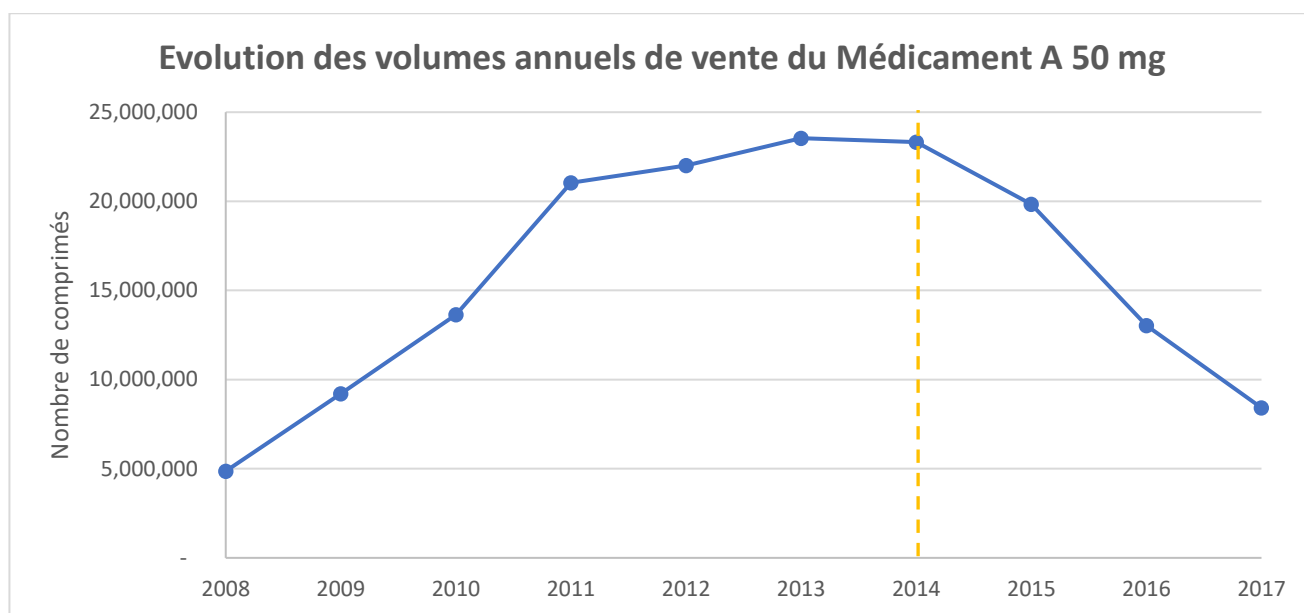


Figure 15 - Evolution des volumes annuels de vente du Médicament A 50 mg

Les chiffres représentés dans le graphique de la Figure 15 sont issus des données du façonniers et sont détaillées dans le Tableau 11.

Tableau 11 - Evolution des volumes annuels de vente du Médicament A 50 mg

Année	Volume de vente annuel en nombre de comprimés	Evolution année n-1
2008	4 864 190	
2009	9 200 050	89,14%
2010	13 639 172	48,25%
2011	21 047 660	54,32%
2012	22 006 874	4,56%
2013	23 542 952	6,98%
2014	23 319 772	-0,95%
2015	19 833 816	-14,95%
2016	13 025 786	-34,33%
2017	8 415 698	-35,39%

Concernant la distribution du Médicament A représentée par le Tableau 12, elle se fait en très large majorité en Europe, en effet le volume total des ventes sur 10 ans représentent 85% des ventes globales. En seconde position au Moyen Orient à partir de 2014 avec une consommation sur 4 ans de 16% des volumes de ventes globales. L'Amérique du Sud vient ensuite en troisième position avec 4% des volumes de ventes globales à partir de 2010. Suivi de l'Amérique du Nord avec 3 % des volumes de ventes globales à partir de 2011, puis l'Asie dès 2008 avec 2% des volumes de ventes globales et enfin l'Afrique en 2009 avec 0,5% des ventes globales.

Tableau 12 - Distribution Mondiale du Médicament A 50 mg

Zone	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total par zone
Afrique	0	27000	47940	58320	75240	79200	99090	104070	120780	132840	0,74M
Amérique du Nord	0	0	0	129900	376260	301800	1096770	570000	729750	545430	3,74M
Amérique du Sud	0	0	124000	608090	969980	1134520	1325150	823960	772910	259940	6,01M
Asie	61500	60000	67620	254700	544320	186900	360950	371730	621360	674560	3,20M
Europe	4802690	9113050	13399612	19996650	20041074	21840532	17111092	14000306	8817036	5404928	134M
Moyen Orient	0	0	0	0	0	0	3326720	3963750	1963950	1398000	10,6M
Total par année en nombre de comprimé	4864190	9200050	13639172	21047660	22006874	23542952	23319772	19833816	13025786	8415698	158M

Ce point de vue nous permet d'identifier des phases de décroissances des volumes différentes en fonction de la zone de distribution. En effet, comme illustré dans le graphique

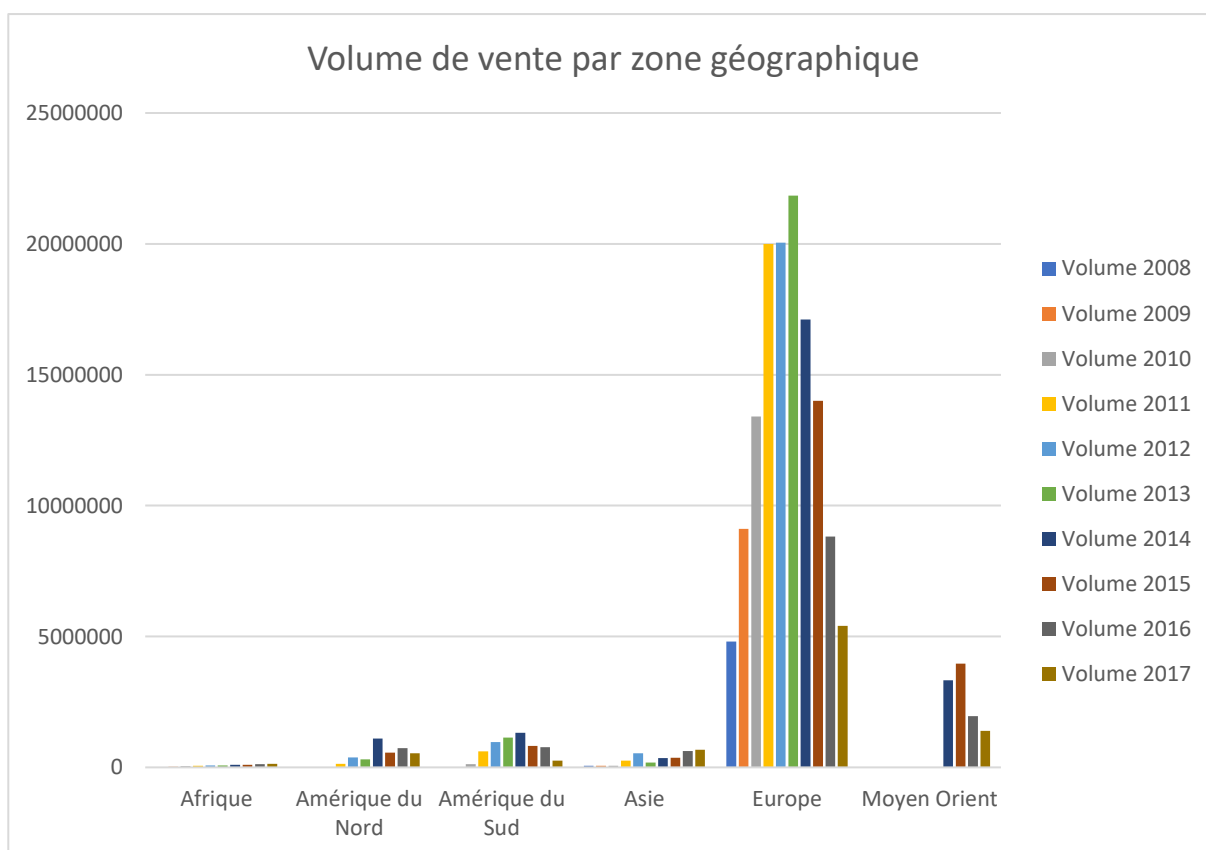


Figure 16 - Evolution Mondiale des volumes de vente

de la Figure 16, il apparaît de manière très nette que la phase de diminution des volumes de vente a commencé en Europe à partir de 2014, elle est masquée dans la vision globale des

volumes de ventes par une augmentation dans les autres zones, notamment avec le développement du marché du Moyen Orient. Si nous nous concentrons sur le marché Européen, illustré par le graphique de la Figure 17, nous observons que celui-ci a perdu en 2014 -27,6% du volume de vente par rapport à 2013, puis -22,2% en 2015. La baisse des volumes de vente s'est par la suite accentuée avec -58,8% en 2016 puis -63,1% pour l'année 2017.

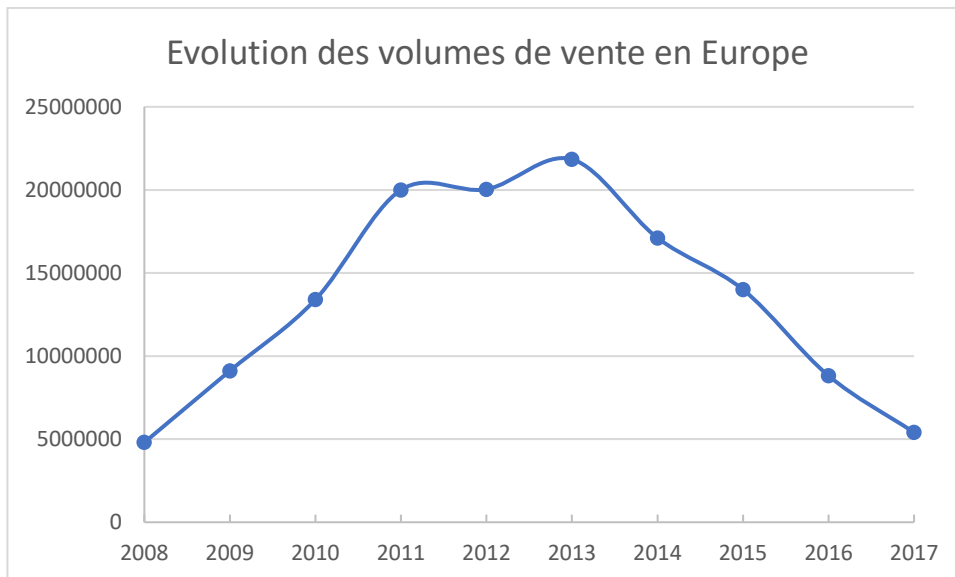


Figure 17 - Evolution des volumes de vente en Europe

La première phase d'analyse est de s'interroger sur les évènements du marché qui ont entraîné la baisse de vente du médicament. Les ventes étant principalement faites en Europe nous allons nous concentrer sur ce marché.

3) L'environnement économique du Médicament A

L'environnement économique du Médicament A est marqué par la perte du brevet le protégeant du développement des génériques ainsi que l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements contre l'insuffisance cardiaque plus efficaces.

Le brevet protège le principe actif du médicament de toute copie sur une durée de 20 à 25 ans, à l'issue de cette période on dit qu'il tombe dans le domaine public, le principe actif peut alors être copié par ce que l'on appelle des génériqueurs, qui reproduise le médicament à l'identique à des prix inférieurs, n'ayant pas les coûts de la recherche et développement à amortir.

Le brevet du Médicament A est tombé dans le domaine public en 2014. D'après les informations du Vidal et la base de données publique des médicaments, j'ai pu construire le Tableau 13. Les premiers génériques sont arrivés en 2015 (38) (39). Les deux dosages 25

mg et 50 mg ont été mis sur le marché en 2005 et ils ont aujourd'hui 23 génériques commercialisés en Europe. La majorité des AMM des génériques ont été validées en 2015.

Tableau 13 - Princeps et Générique du Médicament A

	2005	2015	2017	2018	Total
Princeps	2				2
25 mg	1				1
50 mg	1				1
Générique		18	3	2	23
25 mg		9	2	1	12
50 mg		9	1	1	11

Pour rappel les ventes du Médicament A en Europe ont entamé leur phase de décroissance à partir de 2014, elle s'est par la suite accélérée en 2016. En considérant qu'il y a un certain laps de temps entre l'autorisation de mise sur le marché et l'intégration dans les officines et les prescriptions, nous pouvons considérer que la perte du brevet a contribué à la baisse des ventes, ce qui est représenté par l'accélération de la phase décroissance à partir de 2016.

Il n'y a donc pas uniquement un seul facteur de baisse des volumes de vente. Nous allons donc nous intéresser au panel de médicament traitant l'insuffisance cardiaque et leur date de mise sur le marché.

Un travail de recherche sur les mises sur le marché de tous les médicaments indiqués pour le traitement de l'insuffisance cardiaque dans le Vidal, les dates d'autorisation de mise sur le marché ont été récoltées grâce à la base de données publique des médicaments dans le Tableau 14 (38) (39). Toutes ces informations donnent un aperçu de l'environnement économique européen des traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque dans lequel le Médicament A s'est développé.

Tableau 14 - Princeps et Génériques des traitements médicamenteux de l'insuffisance cardiaque

	Nombre spécialités par an		Cumul	
	Princeps	Générique	Princeps	Générique
1977	1	0	1	0
1980	3	2	4	2
1981	7	1	11	3
1982	1	4	12	7
1983	1	0	13	7
1984	2	0	15	7
1985	1	0	16	7
1986	4	0	20	7
1987	7	0	27	7

1988	5	5	32	12
1989	4	8	36	20
1990	3	0	39	20
1991	1	0	40	20
1992	4	0	44	20
1994	1	0	45	20
1995	4	1	49	21
1996	3	2	52	23
1997	2	2	54	25
1998	4	15	58	40
1999	10	5	68	45
2000	16	10	84	55
2001	6	3	90	58
2002	4	4	94	62
2003	2	4	96	66
2004	5	16	101	82
2005	7	19	108	101
2006	0	50	108	151
2007	0	3	108	154
2008	0	55	108	209
2009	1	84	109	293
2010	0	54	109	347
2011	0	30	109	377
2012	6	37	115	414
2013	0	4	115	418
2014	0	18	115	436
2015	4	22	119	458
2016	5	12	124	470
2017	8	18	132	488
2018	0	8	132	496
2019	0	3	132	499

Le premier médicament pour traiter l'insuffisance cardiaque a été commercialisé en 1977, il a marqué le début du lancement de la commercialisation d'un grand nombre de médicaments. Entre 1977 et 2019 il y a eu 631 médicaments commercialisés princeps et génériques confondus, parmi ceux-ci une certaine partie ne sont plus commercialisés. Nous avons cependant un aperçu du développement de ce secteur.

De la mise sur le marché du Médicament A en 2005 jusqu'à la phase de stabilisation des ventes en 2011 le marché du médicament traitant l'insuffisance cardiaque était également en plein développement en 2005, en effet il y avait déjà 108 spécialités de princeps et 101 spécialités de générique commercialisées comme représenté dans le Tableau 14. Le Médicament A a été commercialisé au début de l'augmentation de la mise sur le marché de médicament pour traiter l'insuffisance cardiaque visible sur le graphique de la Figure 18. Le pic d'arrivée de générique est en 2009 avec 84 différents médicaments. La concurrence est forte et le Médicament A a évolué dans un environnement tendu, il a réussi à se faire une place dominante durant sa phase de croissance, mais sa phase de décroissance a été semble-t-il fortement influencé par l'arrivée de nouveaux génériques. L'année 2014 est marquée par l'arrivée sur le marché de nouveau générique du Bisoprolol, un blockbuster énormément prescrit encore aujourd'hui.

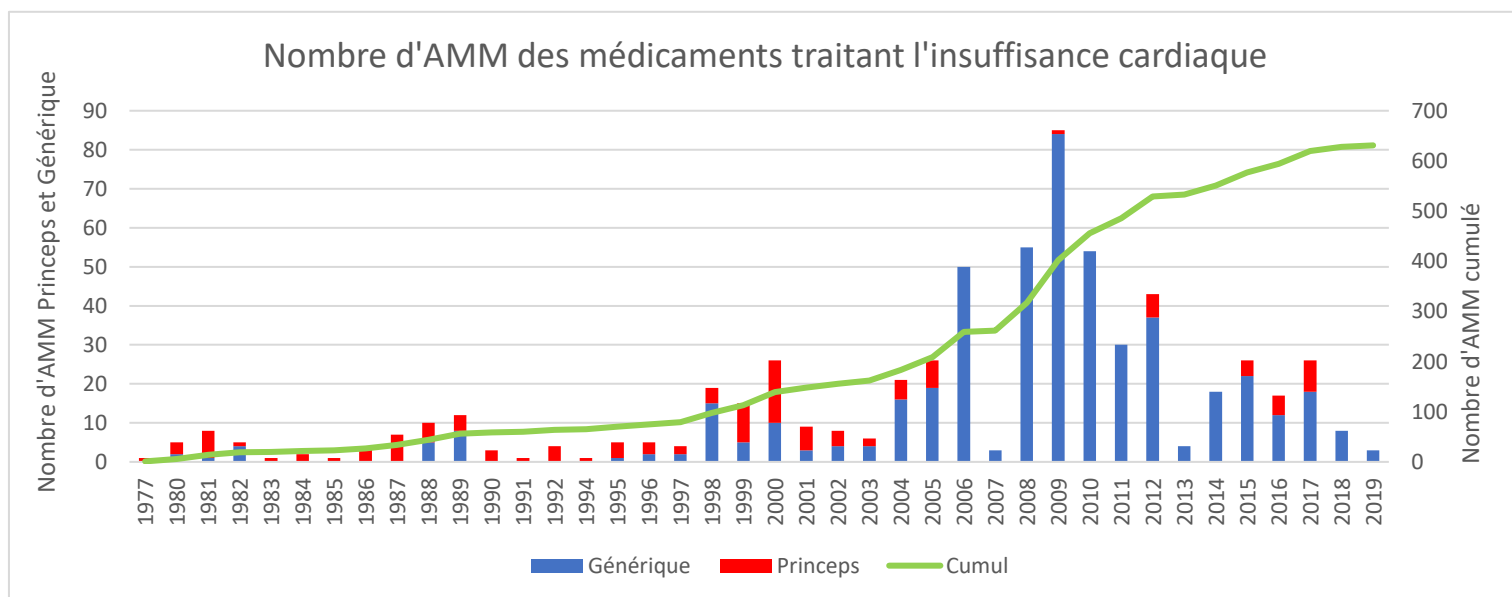


Figure 18 - Nombre d'AMM des médicaments traitant l'insuffisance cardiaque

Pour conclure nous pouvons dire que la forte concurrence dans le marché et le nombre de médicament mis sur le marché a impacté le développement du Médicament A ainsi que la perte du brevet induisant l'arrivée des génériques.

4) Impact des diminutions de vente sur les stocks et le bilan financier

Comme vu précédemment la production d'un médicament est fortement réglementée et sa fabrication, de la pesée au conditionnement, est fixée dans l'AMM. Cela signifie que tout au long de sa vie un médicament sera toujours produit dans les mêmes quantités.

En règle générale, le site industriel organise la production selon le Plan Directeur de Production qui est revu de manière régulière, il est divisé en campagnes de production de x

lot d'un médicament. Ceux-ci sont par la suite stockés puis conditionnées en fonction des besoins de clients leur consommation annuelle, leur minimum de quantité par commande. Si l'on prend l'exemple du Médicament A 50 mg, sa taille de lot de fabrication de Semi Fini, c'est-à-dire de comprimés est de 2 000 000 de comprimés, les clients commandes selon leur « Supply Chain Agreement » une quantité pour un prix donné, selon le besoin du marché, un lot de Semi-fini peut être conditionné pour plusieurs clients. Le Tableau 15 reprend les volumes de vente annuel en nombre de comprimé, ainsi que le taux de rotation qui est calculé grâce au volume annuel divisé par le nombre de comprimés produits par lot de Semi-Fini. Plus celui-ci est élevé plus le stock tourne, ce qui signifie qu'il y a très peu de stock dormant et que la matière est très utilisée. Il indique également dans ce cas-là le nombre de fois que le lot de Semi-Fini doit être produit, qui est représenté dans le Tableau 15 par « lot de SF produit Théorique ». Logiquement lors de la phase de croissance, les volumes de vente augmentent et donc la production également ce qui se traduit par une augmentation des taux de rotations et donc un plus grand nombre de lot de Semi-Fini produit. Il se produit la même chose dans la phase décroissante. Par exemple les volumes de vente entre 2015 et 2017 ont diminué de 57% et la production a été divisée par deux, avec 10 lots de semi fini produit en 2015 et uniquement 5 en 2017.

Ces variations demandent aux industriels une force de flexibilité pour augmenter ou diminuer son activité de production d'une année à une autre, mais aussi de faire preuve de réactivité face aux baisses des volumes de vente et donc à l'activité du site industriel.

Tableau 15 - Rotation des stocks et Volume de vente du Médicament A

Année	Volume de vente annuel en nombre de comprimés	Rotation	Lot de sf produit theorique	Nombre de comprimés non utilisables	% non utilisable
2008	4 864 190	2,43	3	135810	7%
2009	9 200 050	4,60	5	199950	10%
2010	13 639 172	6,82	7	160828	8%
2011	21 047 660	10,52	11	152340	8%
2012	22 006 874	11,00	11	193126	10%
2013	23 542 952	11,77	12	57048	3%
2014	23 319 772	11,66	12	80228	4%
2015	19 833 816	9,92	10	166184	8%
2016	13 025 786	6,51	7	174214	9%
2017	8 415 698	4,21	5	1584302	79%

Le second paramètre, après la taille de lot de semi fini à prendre en compte, est la traçabilité que l'industriel doit assurer tout au long de la vie d'un médicament. C'est-à-dire qu'un patient ou une pharmacie doit pouvoir remonter jusqu'au lot de fabrication de l'industriel et inversement, l'industriel doit être capable d'identifier un ensemble lot/client/patient en cas par exemple de rappel de lot. Etant donné que la production est faite selon le modèle *Make To Stock* puis *Assemble To Order*, il y a donc de multiples étapes, la traçabilité devient donc plus compliquée à maîtriser. C'est pour cela que le Façonnier a imposé la nécessité d'avoir uniquement un seul lot de fabrication par conditionnement. Ce qui entraîne l'impossibilité d'utiliser les fins de lot lorsque la quantité est inférieure à la quantité de commande des clients.

Troisièmement, le paramètre de la péremption doit être pris en compte. En effet un comprimé a une vie limitée et ne doit pas être utilisé après un certain délai. Ce délai est défini dans l'AMM ainsi que les conditions de stockages. Chaque client du façonnier dans le « Supply Chain Agreement » détermine un délai de fraîcheur, qui rappelons le, correspond au temps de vie entre la production du Semi-Fini et l'expédition du médicament conditionner.

D'après les trois paramètres : la taille de lot de production du Semi Fini, un prélèvement d'un seul lot de semi-fini par conditionnement, le délai de fraîcheur nous pouvons estimer la quantité par an restante de semi-fini théorique. Pour l'année 2017 nous avons les chiffres réels.

Concernant la quantité de comprimés restants à chaque production. La réglementation de chaque pays ainsi que pour des raisons de traçabilité un pays n'est livré uniquement par un seul lot de production de semi-fini. En effet, le marché reçoit une commande pour un lot produit de semi-fini uniforme pour lequel les matières premières sont identifiées. Facilité par la nouvelle réglementation de la sérialisation. Donc une commande doit provenir d'une seule même production de semi-fini entraîne la création de queue de lot.

Enfin le Tableau15 montre une quantité très importante de comprimés non utilisable à la fin de chaque année. Sur 10 ans il y a eu en moyenne 15% de la production totale qui n'a pas été utilisée.

C. Cas 2 : le Médicament B

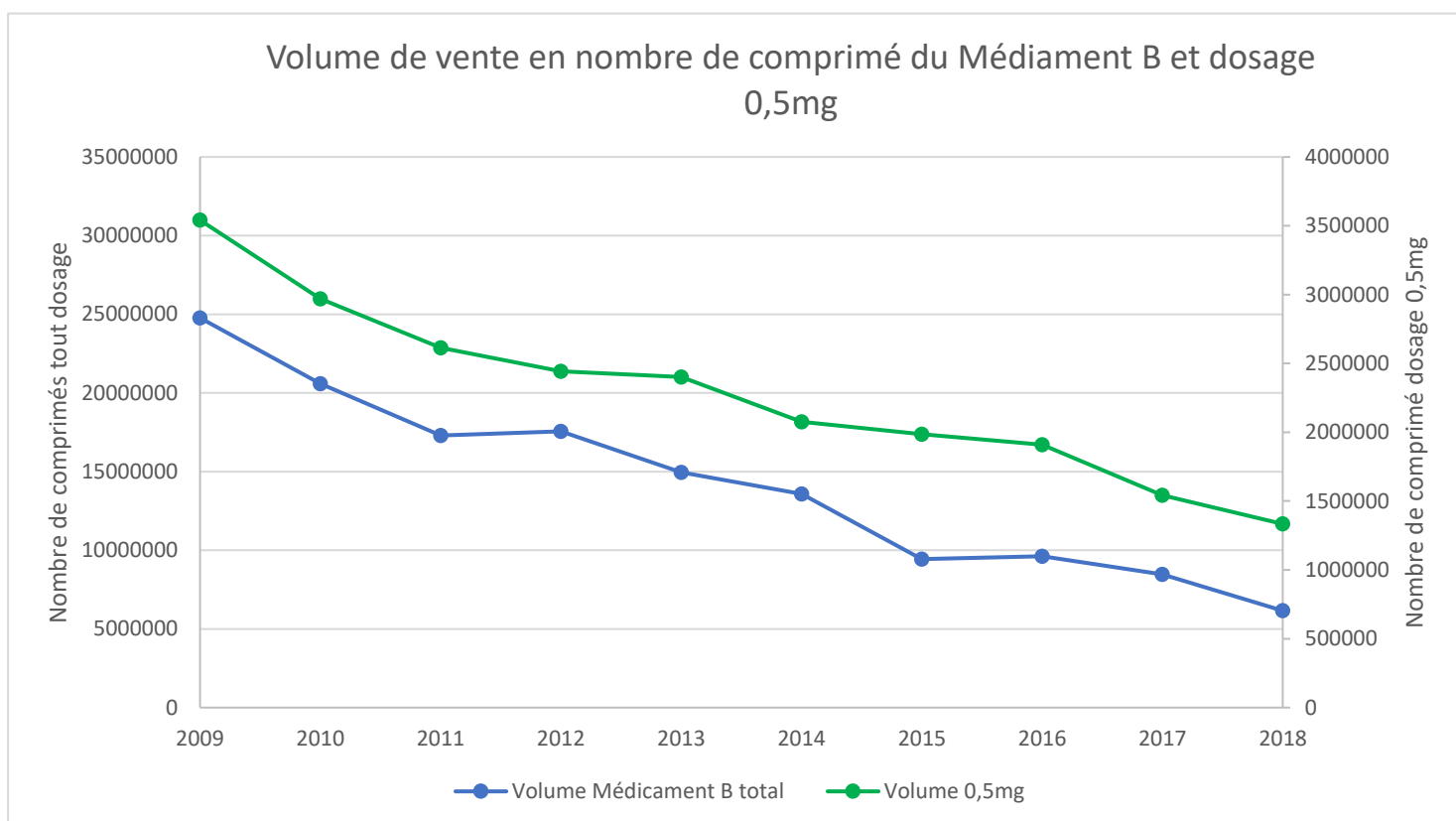


Figure 19 - Volume de vente en nombre de comprimé du Médicament B dosage 0,5 mg

1) Présentation du Médicament B :

Le Médicament B fait partie des traitements des maladies cardio-vasculaires, il est prescrit plus particulièrement pour les insuffisances cardiaques. C'est un comprimé pour lequel son AMM a été validée depuis 1981 et son brevet est tombé dans le domaine public en 2012.

Le Médicament B est administré sous la forme d'un comprimé oral classique, il est décliné sous deux dosages : 0,5 mg et 5 mg, comme représenté dans le graphique de la Figure 19 ils présentent des évolutions similaires du besoin aux cours des années, mais l'effet de diminution des volumes de vente est plus important concernant le dosage de 0,5 mg c'est pourquoi nous allons nous intéresser uniquement à ce dosage.

Le process industriel du semi-fini (soit du comprimé) de 0,5 mg a une taille de lot de semi-fini équivalente à 1 900 000 comprimés. En 2017 le besoin annuel en nombre de boîtes était de 711 000, ce qui correspond à environ 1 542 000 comprimés.

2) Evolution des volumes de vente et répartition de la distribution mondiale

Le début de la commercialisation du Médicament B, soit son AMM qui a été déposée en France en 1981 pour un traitement spécifique très commun, il est génériqué depuis la perte de son brevet en 2012. La phase descendante des ventes est déjà très marquée, due au dépôt très ancien de l'AMM et l'arrivée en masse de nombreux médicaments pour le traitement des maladies cardio-vasculaires.

Le Médicament B est commercialisé sur deux marchés européens.

À la suite de cela, les volumes conditionnés et vendus ont globalement diminué comme le montre la Figure 19. Pour le Médicament B les volumes de vente ont diminué de 58% entre 2012 à 2018.

La taille de lot du Médicament B 0,5 mg enregistrée dans le dossier d'AMM est de 1 900 000 comprimés. Deux marchés européens commercialisent ce dosage, les informations des ventes des produits finis issus du même semi-fini sont résumés dans le Tableau 16. Le taux de rotation du semi-fini permet de d'estimer la fréquence de production de lot et ainsi de déterminer la fraîcheur des stocks. Plus le taux est important plus le stock est renouvelé et frais, il se calcule de la manière suivante :

$$\text{Taux de rotation} = (\text{Consommation client annuelle}) / (\text{Taille de lot du SF})$$

Les résultats sont les suivants :

Tableau 16 - Volumes de vente du Médicament B de 2008 à 2018

Année	Volume de vente (dosage 0,5mg)	Evolution année n-1	Taux de rotation	Lot de SF fabriqué	Nombre de comprimés non utilisables	% non utilisable
2008	3 390 000		1,78	2	410 000	22%
2009	3 541 500	4%	1,86	2	258 500	14%
2010	2 970 300	-16%	1,56	2	829 700	44%
2011	2 613 300	-12%	1,38	2	1 186 700	62%
2012	2 443 320	-7%	1,29	2	1 356 680	71%
2013	2 400 480	-2%	1,26	2	1 399 520	74%
2014	2 076 960	-13%	1,09	2	1 723 040	91%
2015	1 986 600	-4%	1,05	2	1 813 400	95%
2016	1 910 700	-4%	1,01	2	1 889 300	99%
2017	1 542 000	-19%	0,81	1	358 000	19%
2018	1 333 860	-13%	0,70	1	566 140	30%
Total	26 209 020			20	11 790 980	

3) Environnement économique du Médicament B

Le Médicament B est prescrit pour le même traitement que le Médicament A, l'insuffisance cardiaque, d'après le Tableau 14 et le graphique de la Figure 18, le Médicament B, plus ancien avec son AMM déposée en 1981 est arrivé au tout début du développement des traitements de l'insuffisance cardiaque. Malgré cela son évolution a été marquée par un contexte économique avec une forte concurrence. En effet l'année de la perte de son brevet : 2012 a été une année marquée par l'arrivée massive de génériques, moins cher et mieux remboursés par la Sécurité Sociale. Le Médicament B n'est ouvert qu'à uniquement deux marchés européens ce qui a augmenté l'impact de la concurrence sur les diminutions des volumes de vente. La décroissance des ventes du Médicament B était déjà très prononcée avant la perte de son brevet.

4) Impact des diminutions de vente sur les stocks et le bilan financier

Les besoins annuels du Médicament B 0,5 mg, présenté dans le tableau 16, ont progressivement diminué au cours des années, par conséquent les taux de rotation aussi. En 2016 les besoins annuels correspondaient à un lot de semi-fini. En 2017 son taux de rotation était de 0,81 par an, cela signifie qu'un seul lot de semi-fini est consommé en environ 2 ans. Théoriquement une production d'un lot pourrait être réalisée tous les 2 ans, cependant au regard des contraintes des délais de fraîcheur des pays d'expédition cela n'est pas possible d'utiliser le même lot sur cette durée. Rappelons qu'uniquement deux marchés commercialisent ce médicament, ils commandent tout au long de l'année selon les paramètres négociés dans le contrat d'approvisionnement. Ils ont des paramètres de péremption et de fraîcheur commun, le délai de péremption de 36 mois. Concernant le délai de fraîcheur l'objectif des marchés du délai de fraîcheur est de 75%, ce qui correspond à un délai de 28 mois.

Pour ce semi-fini il est donc difficile de respecter un tel délai de fraîcheur sans lancer de nouvelle campagne de production tous les ans. En effet, cela signifie qu'un lot doit avoir moins de $(=36 - 28)$ 8 mois de vie lors du conditionnement du semi-fini. Ce qui signifie qu'un nouveau lot de semi-fini devrait être produit tous les 8 mois. Cependant après négociation avec les marchés le délai de fraîcheur a été abaissé à 24 mois, ce qui permet au façonnier de pouvoir lancer une campagne de production tous les 12 mois afin d'approvisionner le marché selon ses recommandations.

Sur les dix années de 2008 à 2018 le nombre de lot de semi-fini produit s'élève à 20 lots. Lorsqu'on le compare à la quantité de SF non utilisables en fin d'année : 11 790 980 soit

l'équivalent de 6 lots de semi-fini, soit 31% de la quantité totale produite sur les dix années à détruire.

Finalement si nous regardons les valeurs du Tableau 16 contenant les pourcentages de comprimés non utilisables, la moyenne s'élève à 56% de la production ce qui est extrêmement élevé. L'impact financier n'est pas négligeable.

D. Bilan économique et conclusion : quels causes racines ?

Ces deux cas illustrent les inconvénients de la production de masse et le manque de flexibilité de la production pharmaceutique. En effet la complexité de l'adaptabilité des quantités produites par lot de semi-fini entraîne le surstockage, l'augmentation du risque de rupture de stock et une augmentation des déchets industriels.

La durée des brevets est variable selon les régions du globe, par exemple :

- Dans la réglementation européenne les brevets ont une durée de 20 ans, prolongeable 5 ans.
- Dans la réglementation américaine la durée des brevets est de 20 ans, prolongeable pour une durée variable d'années en fonction du motif de prolongation.

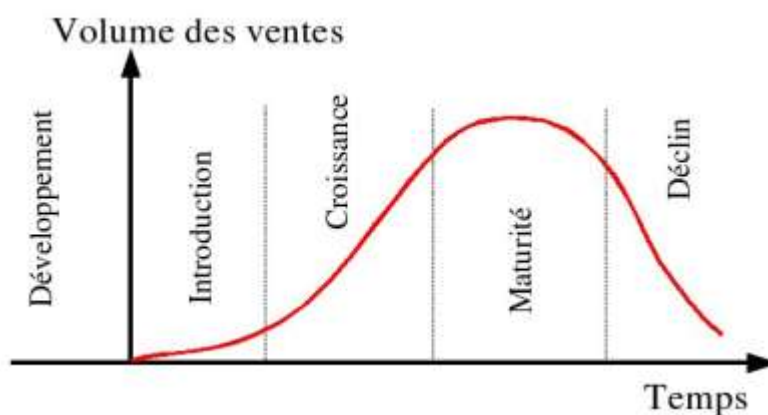


Figure 20 : Évolution des volumes de ventes en fonction de l'état de maturité du produit

Lorsque le brevet d'un pays tombe dans le domaine public, le principe actif n'est plus protégé, il peut alors être génériqué, puis vendu à des prix plus bas. En France, la réglementation pharmaceutique a été créée de sorte que la délivrance de ces produits génériques soit favorisée. Si le médicament princeps est remboursé par la sécurité sociale il le sera sur la base du prix de vente du générique.

Les volumes de vente d'un produit varient au cours de sa vie dans le marché. La figure 20 représente le comportement des volumes de vente au cours du temps. Les médicaments

gérés par le façonnier sont en grandes majorités des produits en phase de maturité et de déclin, ce qui se traduit par une diminution des quantités de production tous les ans.

Risque de pénurie : en fabricant un seul lot par an pour tout l'approvisionnement des marchés le risque de rupture de stock et de rappel de lot de toute la marchandise est augmenté, en effet s'il y a problème dans la production tout le lot sera rappelé et les marchés ne pourront pas mettre le médicament à la disposition des patients, le marché devra attendre la prochaine campagne de production pour être réapprovisionné (41).

1) Impact sur les coûts

Le prix de vente est calculé de la manière suivante :

$$\text{Prix de vente} = \text{coût standard} + \text{marge } x\%$$

$$\text{Coûts standard} = \text{Nomenclature} + \text{Process} + \text{Allocations des frais généraux}$$

Avec :

- La nomenclature représente le coût des matières premières et les articles de conditionnement achetés. En tant que sous-traitant le Façonnier achète très peu de principes actifs ou de semi-finis, ceux-ci sont mis à disposition par les clients selon un contrat de façonnage.
- Process : concerne le coût du process pour l'étape de conditionnement, il prend en compte les heures de main d'œuvre directe et les heures « Equipement ». Il dépend donc directement de la taille de lot des produits finis, en effet voici comment est constitué temps de production :
 - *setup time* (= temps de changement de série) : temps pour qu'une machine passe de la fabrication de la dernière pièce bonne du produit A à celle de la première pièce bonne du produit B.
 - *run time* (= temps d'exécution) : temps nécessaire pour réaliser une opération spécifique sur plusieurs unités.
- Allocations des frais généraux correspondent aux coûts des bâtiments, de la logistique et des services supports tels que les approvisionnements, les Ressources Humaines ou de la Finance.

Le prix du médicament est sensé ventiler les coûts de production afin de rentabiliser la production. Cependant le prix de vente est négocié initialement et ne peut dépasser un certain prix pour rester compétitifs dans le marché. Le fait donc de ne pas utiliser / vendre la totalité de 30% à 50% ne permet donc pas de rentabiliser un lot de production.

Comme vu précédemment le Bilan financier constitué permet d'obtenir le résultat net de l'entreprise. Si nous prenons un exemple de Bilan Financier fictif représenté dans le tableau 17, plaçons les « en cours » correspondant aux productions en cours de réalisation et les stock dormant correspondants aux volumes de médicaments non utilisables.

Tableau 17 - Bilan financier fictif

Charges		Produits	
Charges variables		Ventes Produits Finis	97%
Matières premières	8%	Ventes Services	3%
En cours	13%		
Stock dormant	36%		
Personnels	19%		
Charges fixes			
Impôts	4%		
Taxes	3%		
Charges non-incorporables			
<i>Charges exceptionnelles</i>			
Dotations redressement fiscal	6%		
<i>Charges hors exploitation</i>			
Dotations aux amortissements	10%		
Total	100%	Total	100%

Le Résultat Net financier étant égale à la différence entre les Produits et les Charges nous pouvons dire que le poids des stocks non utilisables n'est pas négligeable dans la balance financière d'un site industriel.

Les coûts de changement de série, ou *setup time*, sont fixes, alors que les coûts d'exécution d'un ordre de fabrication, ou *run time*, sont dépendants de la quantité d'unités produites. Si un lot de grande taille est produit alors le coût de changement de série sera absorbé par le nombre d'unités et le coût moyen sera plus faible.

La taille de lot négociée avec le client aura donc un impact sur le coût standard et donc sur le prix de vente, plus la taille de lot produite par ordre de fabrication est petite plus le prix de vente sera élevé.

2) Conclusion

L'analyse des deux cas des médicaments présentés ci-dessus nous permet d'identifier l'impact du contexte économique dans l'évolution de la demande et donc dans la liquidation d'un stock. En effet l'innovation est toujours présente sur le marché du médicament et ils sont classés selon leur Service Médical Rendu, c'est-à-dire que si un médicament a un meilleur effet thérapeutique il aura une exposition favorisée sur le marché international.

La perte du brevet correspond également à un tournant dans la vie du médicament. L'assurance maladie favorise le remboursement des génériques et incite les médecins à les prescrire car ils sont moins cher à produire n'ayant pas le brevet à amortir et ayant le même effet thérapeutique que le médicament princeps.

Pourquoi la Sécurité Sociale Rembourse mieux les génériques ?

La Sécurité Sociale a pour but de permettre l'accès aux soins pour tous. Elle est essentiellement financée par les cotisations, les impôts et l'Etat (42). Elle est systématiquement en déficit, par en 2019 elle a enregistré un déficit de 5,4 milliards d'euros. En 2013, un projet de loi ayant pour objectif de diminuer la dette de l'Etat a été voté, il contient la favorisation des prescriptions et ventes des médicaments génériques qui sont en général 30% moins cher que le princeps.

L'impact sur les volumes de vente est notable et au niveau de la production également. Contraint de produire les mêmes volumes de vente, la production de 2018 a été non utilisables à 79% et 30% respectivement pour le cas A et le cas B.

Le bilan financier en étant directement impacté.

Il existe des moyens correctifs pour pallier ces problèmes et d'autres sont encore à développer. Ils seront expliqués dans la partie ci-dessous

II. Discussion des résultats et conclusion

A. Solutions d'améliorations existantes

1) Modifier l'AMM : démarches, temps, couts

Nous avons vu que la première conséquence du dimensionnement des tailles de lot de production du médicament lorsque celui-ci est en fin de vie, est le sur-stockage. Une des solutions envisageables serait de modifier l'AMM pour déposer une plus petite taille de lot. Il est possible de modifier une AMM, comme vu précédemment dans la sous-partie : « *b. Les mises à jour ou modification du dossier d'AMM* », de la première partie. Il existe différents

types de modification, pour celle des tailles de lot, elle fait pour code de modification : « B.II.b.4 : Changement de la taille du lot (y compris la classe de taille du lot) du produit fini » (13), ce code correspond à :

- « B » : Modifications de types qualitatives
- « II » : Chapitre II : Produit fini
- « b » : sous-section du chapitre : Fabrication
- « 4 » : fait référence à une modification spécifique dans l'annexe

Le détail de la modification B.II.b.4 avec les conditions et documents à fournir est présent dans l'Annexe 1.

En ce qui nous concerne, nous recherchons à diminuer la taille de lot de production de nos produits finis donc il s'agit de la partie « b) ». C'est un type 1.A, il s'agit donc d'une modification mineure ne nécessitant pas d'approbation préalable, mais cependant la modification doit être notifiée dans les 12 mois suivant sa validation.

Les conditions à remplir sont les suivantes :

1. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du produit.
2. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales conventionnelles à libération immédiate ou des formes pharmaceutiques à base de liquides non stériles.
3. Tout changement concernant la méthode de fabrication et/ou les contrôles en cours de fabrication doivent résulter uniquement d'un changement de la taille du lot.
4. Il existe un schéma de validation ou bien la validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.
5. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
6. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.

Documents à fournir sont les suivants :

1. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier.
2. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués, ou bien le protocole de validation sera présenté.

Il est donc possible de modifier les tailles de lot, à condition d'investir suffisamment de temps, d'argent dans les essais pour y parvenir s'ils sont concluants. La démarche est relativement simple étant donné qu'il s'agit d'une modification mineure de type IA. Cependant en l'absence de données concrètes il est compliqué de statuer sur le gain sur le long terme comparé aux coûts.

2) Paramétrage initiale de la taille de lot à produire avant le dépôt d'AMM : une plus petite taille de lot

Comme vu précédemment dans la première partie de cette thèse, la taille de lot de production finale du médicament est définie dans la troisième et dernière phase des essais cliniques avec le procédé de fabrication industrielle. On la retrouve dans la deuxième partie de l'AMM.

Il existe des méthodes de calcul de la taille de lot optimum, elle est définie en fonction des objectifs financiers et des capacités de l'industriel. La taille de lot optimum permet d'éviter le problème technique et un niveau de rentabilité de la machine.

Produire des grandes quantités de produit fini permet de mieux répartir tous les coûts de production, et ainsi d'obtenir des produits à moindre coût.

Mais comme nous l'avons vu avec les deux cas présentés ci-dessus, l'évolution de la vie d'un médicament n'est pas stable. Elle fait face aux aléas que ce soit au niveau de l'environnement économique avec l'arrivée d'un nouveau médicament concurrent sur le marché ou bien encore la perte du brevet, ou encore au niveau des aléas des épidémies, ou de l'évolution d'une certaine pathologie du pays tout ceci faisant fluctuer la demande sur une ou plusieurs années. L'idée de déposer initialement une plus petite taille de lot permettrait de faire face à ces aléas.

Une plus petite taille de lot initiale permet à l'industriel de produire avec une plus grande flexibilité en fonction de la fluctuation de la demande. Cela est possible à la condition que l'industriel a la capacité de production au niveau des outils industriels. Par exemple s'il y a une augmentation du besoin : l'industriel pourra alors multiplier ses lots Produits Finis. L'impact sur les temps de changement pour un même médicament est faible. Du côté de l'investissement de l'outillage sur des plus petites machines qui ne nécessitent pas de grande surface et donc un impact financier faible. Dans le cas inverse d'une diminution de la demande une petite taille de lot permet d'adapter au plus juste la production permettant ainsi

la diminution des stocks et donc des en-cours sur un site qui correspond à un poids financier non négligeable. Et donc permet de produire le médicament de manière tirée et non poussée par la demande.

Une plus petite taille de lot permettrait une meilleure traçabilité et facilite les rappels de lot comme le démontre une étude dans l'industrie agroalimentaire, présentant les mêmes problématiques comme les péremptions, les contraintes réglementaires et sanitaires ainsi que la forte variabilité des besoins (44).

3) Lean et réduction des coûts en production

Nous avons vu précédemment que l'arrivée des génériques avec des prix moins chers et mieux remboursés par la sécurité sociale accélérerait la diminution des volumes de vente. S'il le prix du médicament reste compétitif face au générique il pourra potentiellement garder des parts de marché.

Cela peut être permis par des optimisations de production, en effet la production correspond à 20% du coût d'un médicament.

Le Lean en anglais se traduit par « maigre » ou « mince » créé et développé par l'industrie de l'automobile, son objectif est d'éliminer toutes les non-valeurs ajoutées afin de produire en qualité et au plus juste, pour de moindre coût.

Il existe de nombreuses méthodes de Lean, elles permettent d'améliorer la productivité d'une industrie tout en diminuant les coûts de production.

Ainsi en appliquant certaines méthodes permettrait à l'industriel de minimiser certains coûts de production qui permettrait finalement de diminuer les prix de vente.

Les coûts de production évitables peuvent être réduits via des méthodes de lean :

- Le Coût du produit :
 - o les coûts directs de production peuvent être réduits grâce à l'amélioration de l'efficacité et la diminution des temps d'arrêts (exemple de la méthode *Single-Minute Exchange of Die* ou SMED)
 - o les coûts indirects peuvent être réduits grâce à des méthodes de restriction sur par exemple l'éclairage, le chauffage, ou la maintenance (identifiable grâce à la méthode de Pareto)
- Coût de détention : peuvent être diminués grâce à la diminution des stocks le 6 sigma permettant de produire au plus juste peut être ici une méthode à appliquer.

- Coût de commande : peut être réduit en agissant au niveau de la relation client et en améliorant les campagnes de production au plus juste.
- Coût capacitaire : Ce coût peut être évité en nivelant la charge de la production.

Il existe donc de nombreuses solutions à disposition, toutes plus ou moins adaptable à l'industrie pharmaceutique

4) Ouverture du marché

Une autre solution face à la diminution des volumes de vente sur un marché serait d'ouvrir à d'autres pays la disponibilité du médicament.

Il existe aussi un moyen de faire des dons pour les pays dans le besoin. Les dons sont aujourd'hui réglementé par une loi du code de la santé publique n°2007-248 du 26 février 2007 (45) interdit les officines de ville et les pharmacies à usage intérieur de faire des dons des médicaments non utilisés retournés par les patients. Les médicaments peuvent être donnés s'ils appartiennent à la liste de médicaments essentiels et inscrit à la liste de l'OMS ou publié par l'organisation Remed. Les sources d'envoi doivent être contrôlées et conformes aux normes des autorités sanitaires du pays donateur et receveur du don. Les règles de stockage et de distribution des médicaments doivent être également respectées (46).

L'industriel possesseur du brevet peut également développer lui-même le générique de son médicament, ce qui permettrait de résoudre une partie des problèmes du sur-stock de semi-fini. C'est le cas du géant pharmaceutique Pfizer qui possède la division Upjohn dédiée à la production de générique.

B. Ouvertures

La taille de lot fixe d'un médicament contraint fortement l'industriel au niveau productivité mais également au niveau économique. Tout cela attient le marché du médicament en créant des tensions au niveau de la chaîne d'approvisionnement. Les principales des conséquences à fort risque pour le patient sont la rupture de stock et l'arrêt de production d'un médicament. Etant donné les chiffres de ruptures et le nombre de médicament en fin de vie ne serait-il pas pertinent de repenser la chaîne d'approvisionnement des médicaments dans sa globalité ?

1) Risque de rupture de stock

a) *Qu'est ce qu'une rupture de sotck ?*

Les ruptures de stock font parties des préoccupations des autorités sanitaires, elles sont continuellement en augmentation, en effet en 2012, il a été recensé 173 ruptures de stock.

Ce chiffre a progressivement augmenté au cours des années pour atteindre 922 ruptures en 2019. Il existe deux types de ruptures (47) :

- les ruptures de stock : elles sont issues de l'absence de production d'un médicament par l'industriel
- les ruptures dans la chaîne de distribution du médicament : elles correspondent à un trop faible approvisionnement du marché engendrant des ruptures chez les distributeurs et les officines.

b) Les causes majeures des ruptures de stock

Une étude du cabinet de conseil mc2i (48) identifie trois causes majeures de ces ruptures, la fluctuation de la demande en augmentation au niveau mondiale, l'augmentation au niveau nationale avec plus de prescription d'un même médicament, et enfin les difficultés de production.

La segmentation des sites industriels complexifie la chaîne de production d'un médicament. Il y a plus de sous-traitance, comme vu dans la première partie de la thèse. Cela augmente les risques de rupture de stock et la complexité de contrôle qualité, ce qui nous permet d'identifier d'autres causes de ruptures :

- Problèmes qualité et site sous capacitaire
- Problèmes dans la réalisation du médicament : complexité du Principe Actif, (exemple du vaccin BCG) et production sous flux tendu (pas de stock de sécurité)
- Non-conformité du Principe Actif avec par exemple découverte de dépôts nocifs du Principe Actif exporté de Chine

c) Sécurisation des médicaments à fort intérêt thérapeutique

Face à ce grand nombre de rupture, il a été défini par un arrêté en juillet 2016 du Code de la Santé Publique (49) une liste des classes thérapeutiques. Cela permet de prioriser les vigilances et les actions à mener pour maintenir un service thérapeutique. Elle contient les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur Ce sont les médicaments qui lorsque le traitement est interrompu :

- est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme,
- représente une perte de chance importante pour les patients au regard du potentiel évolutif de la maladie,

- pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national

Les médicaments contenus dans cette liste ne doivent pas se retrouver en rupture sous peine d'amande. La loi de financement de la sécurité sociale de 2019 impose aux industriels de constituer des stocks jusqu'à quatre mois pour les médicaments, même ceux qui ne sont pas inclus dans la liste médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En cas de rupture d'un médicament, l'industriel doit s'assurer de l'approvisionnement d'alternatives. L'industriel est garant également de l'alerte en cas de risque de rupture de stock en médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (50).

2) Condition pour arrêter la production

Les conditions pour arrêter la production d'un médicament sont très peu documentées. La condition clairement répertoriée pour l'arrêt d'un médicament est la perte de son AMM, aussi appelé caducité de l'AMM. Il existe deux types de caducités, le premier type survient si le médicament n'a pas été commercialisé pendant au moins 3 ans. Le second type survient en cas de danger pour la santé un patient alerté par la pharmacovigilance ou un mésusage du médicament.

Dans quel cas le médicament n'est pas commercialisé pendant 3 ans ?

La principale cause d'absence de commercialisation serait les ruptures de stock et les ruptures de la chaîne d'approvisionnement comme vu précédemment.

L'arrêt de la production d'un médicament pourrait également être causée par la non-rentabilité de la production d'un tel médicament (43).

3) Repenser la chaîne d'approvisionnement

Au vu des complexités de la chaîne d'approvisionnement, de la production et aux nombres de ruptures, repenser l'entrée et la sortie de la chaîne d'approvisionnement serait bénéfique.

a) Proposition de tailles de lot modulable

Le début de la chaîne d'approvisionnement commence par l'usine de production du médicament. Si l'on part du postulat qu'il n'existe pas de problème sur l'approvisionnement des matières premières et que le Principe Actif n'est pas une source de tension dans la production, produire avec des tailles de lot modulables permettrait à l'industriel de répondre à la demande de manière plus juste tout en maintenant une santé économique viable au sein de l'industrie. Aujourd'hui l'industrie agro-alimentaire utilise ce mode de production ce qui leur permet d'adapter leur production au besoin des clients, tout en conciliant les contraintes

des outils de production avec les process de fabrication. Certaines productions sont réglementées et surveillées de manière strictes se rapprochant des réglementations des médicaments, comme par exemple la production de lait maternel. Les quantités de lots produits respectent des minimums de production déterminés auparavant via des essais puis des optimums de production sont déterminés par des calculs comprenant le temps de production, les quantités minimums de matières premières et les capacités de production des matériels.

Pour adapter cette technique à l'industrie pharmaceutique en respectant la réglementation, il faudrait initialement développer plusieurs tailles de lot lors de la troisième phase des essais cliniques. Il existe une multitude de technologies industrielles, permettant de produire sur large échelle avec un même matériel de production. Par exemple une même cuve peut produire de 100 à 35 000 Litres ce qui permet de faire varier considérablement les quantités finales produites.

La phase d'industrialisation pourrait alors aboutir à trois tailles de lot adaptables à une méthode de production pour un seul équipement. Cela permettrait alors à l'industriel d'organiser ses campagnes de production au plus juste en fonction de la demande. Diminuant ainsi le sur-stockage ou à l'inverse le risque de rupture de stock.

b) Consommation de médicament au plus juste

Maintenant que nous avons vu comment produire au plus juste par rapport à la demande. Il est certain que la demande ou bien les quantités vendues aux patients ne correspondent pas à ce qui est réellement nécessaire au traitement. A voir les quantités de médicaments qui dorment dans nos placards ou encore ceux qui sont récupérés par les pharmaciens d'officine puis recyclés par des organismes spécifiques vus dans le chapitre C. Retour de la première partie de la thèse.

L'organisme Cyclamed en 2018 a récupéré via les officines 2,7 boîtes de médicaments non utilisés / habitant / an sur 41 boîtes de médicaments vendus / habitant / an. Il estime ces 2,7 boîtes retournées à 62% du gisement réel en France (51). Donc le gisement réel estimé de médicaments non utilisés serait en 4,4 boîtes / habitant / an. Soit 11% du nombre de boîtes vendus / habitant / an. Le gisement de médicaments annuels par habitant n'est pas négligeable. De plus certains font partis des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur à risque de rupture.

Il serait donc envisageable de se baser sur une délivrance au comprimé comme le font les Etats Unis ou l'Allemagne permettant ainsi une meilleure distribution des médicaments à la population, de diminuer les déchets et de permettre aux industriels de produire au plus juste.

Conclusion

Pour conclure la taille de lot fixe d'un médicament impact la qualité de la distribution sur le marché mais impact également la santé financière des industriels. Elle influence négativement la culture Lean que devrait avoir un industriel, à savoir limiter les stocks et les pertes inutiles.

Cette thèse pose la question finalement de comment gérer la production d'un médicament tout au long de sa vie face à la contrainte de la taille de lot fixe, tout en alliant économie financière, la diminution des déchets et une meilleure réponse à la demande du marché tout en évitant le risque de rupture.

J'ai fait face à des difficultés pour la vérification de mes hypothèses, en effet il existe très peu de documentation sur ces différents sujets dans toutes les industries que ce soit pharmaceutique ou bien l'agro-alimentaire. Non pas que ces problématiques ne sont pas réelles mais qu'elles sont traitées de manière confidentielle par les industriels pour des raisons économiques et de protection de leur marché. De plus il me manquait des chiffres au niveau financier pour justifier l'impact sur la santé économique du façonnier pris en exemple.

Cependant la gestion de la production du médicament et des tailles de lot sont problématique que j'ai pu expérimenté, de nombreuses solutions restent à vérifier et à investir dont notamment comment repenser la chaîne de l'approvisionnement pour produire au plus juste tout en évitant le gâchis, la perte d'argent et les ruptures.

Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5111-1. Code de la santé publique.
2. Recherche et développement [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
3. Le médicament est le fruit d'un long, risqué et coûteux parcours de R&D [Internet]. calameo.com. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492843ce75cf0be72>
4. Code de la santé publique - Article L5121-8. Code de la santé publique.
5. ICH Official web site: ICH [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/ctd>
6. Glossaire - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/R#term_5960](https://www.anism.sante.fr/Glossaire/(filter)/R#term_5960)
7. Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products [Internet]. Disponible sur: www.ema.europa.eu
8. NOTE FOR GUIDANCE ON PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-pharmaceutical-development_en.pdf
9. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 [Internet]. Journal officiel n° L 262 du 14/10/2003 p. 0022 - 0026; OPOCE; [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003L0094>
10. Bonnes pratiques de fabrication de médicaments à usage humain - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2#paragraph_2269](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2#paragraph_2269)
11. Note for guidance on process validation [Internet]. 2001. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-process-validation_en.pdf
12. Caducité des AMM et des enregistrements - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/\(offset\)/4](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Caducite-des-AMM-et-des-enregistrements/(offset)/4)
13. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications, au déroulement des procédures prévues aux chapitres II, II bis, III et IV du règlement (CE) no 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures. Journal officiel de l'Union européenne [Internet]. 2 août 2013; Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_fr.pdf

14. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr
15. Prix [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/prix>
16. Code de la sécurité sociale - Article L138-9. Code de la sécurité sociale.
17. Arrêté du 12 novembre 2018 modifiant l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables et des vaccins et des allergènes préparés spécialement pour un individu.
18. Qu'est ce qu'un médicament générique ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
19. Yacoub N, Laperche B. Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques. Innovations [Internet]. 18 juin 2010 [cité 9 nov 2019];n° 32(2):81-107. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-innovations-2010-2-page-81.htm>
20. LATRIVE F. AstraZeneca a prévu la contre-attaque [Internet]. Libération.fr. 2004 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://www.liberation.fr/futurs/2004/04/14/astrazeneca-a-prevu-la-contre-attaque_475956
21. Premiers fabricants génériques par CA 2018 [Internet]. Statista. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/623229/premiers-fabricants-generiques-monde-ca/>
22. Parts de marché des principaux fabricants de médicaments génériques Monde 2016 [Internet]. Statista. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/573958/principaux-fabricants-de-medicaments-generiques-par-parts-de-marche-dans-le-monde/>
23. Abecassis P, Coutinet N. IV. L'organisation de la production et de la distribution. Reperes [Internet]. 6 déc 2018 [cité 7 nov 2019];77-94. Disponible sur: <https://www.cairn.info/economie-du-medicament--9782707196149-page-77.htm>
24. Production et entreprises [Internet]. [cité 9 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/production-et-entreprises>
25. Observatoire 2016 des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France - Restaurer l'attractivité du territoire pour les investissements de santé [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/observatoire-2016-des-investissements-productifs-pharmaceutiques-et-biotechnologiques-en>
26. 98 694 employés dans l'industrie pharmaceutique en France en 2017 [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/98-694-employes-dans-lindustrie-pharmaceutique-en-france-en-2017>

27. Arnold JRT, Chapman SN, Clive LM. Introduction to Materials Management. Pearson. Upper Saddle River, New Jersey, Columbus, Ohio: Prentice hall; 528 p.
28. Lefur E. Management des Ressources de Production et éléments sur les ERP. 2016.
29. La production pharmaceutique c'est quoi? [Internet]. [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
30. Ordonnance n° 2012-1427 du 19 décembre 2012 relative au renforcement de la sécurité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, à l'encadrement de la vente de médicaments sur internet et à la lutte contre la falsification de médicaments.
31. Directive européenne sur la Sérialisation et Règlement délégué - France MVO [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/directive-et-reglement/>
32. Kletz F. La comptabilité: construction et pratiques des entreprises. Centre de Gestion Scientifique/Mines ParisTech;
33. Comment s'organise la distribution des médicaments? [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-sorganise-la-distribution-des-medicaments>
34. Rôle et missions | CSRP [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.csrp.fr/role-et-missions>
35. Décret n° 2009-718 du 17 juin 2009 relatif à la collecte et à la destruction des médicaments à usage humain non utilisés. 2009-718 juin 17, 2009.
36. Code de la santé publique - Article R4211-23. Code de la santé publique.
37. Moreau Defarges T. Cyclamed: Rapport Annuel 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/wp-content/uploads/2019/06/CYCLAMED-RA2018-MAIL-V2-1.pdf>
38. VIDAL - Classification Vidal [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:586/m:165510/>
39. Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
40. Gestion des stocks : calcul du coût de stockage [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.logistiqueconseil.org/Articles/Entrepot-magasin/Couts-stockage.htm>
41. Flexibilité de la production [Internet]. [cité 21 juin 2020]. Disponible sur: <http://chohmann.free.fr/flexibilite3.htm>
42. Sécurité sociale - Qui finance la sécurité sociale? [Internet]. Figaro Santé. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/social/sante-publique/securite-sociale/qui-finance-securite-sociale>
43. Segare AR. OfficiLean : La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine: Les 8 mudas : les sources de gaspillage [Internet]. OfficiLean: La méthode Lean appliquée aux pharmacies d'officine. [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.officilean.com/2017/02/les-8-mudas-les-sources-de-gaspillage.html>

44. Bertolini M, Bevilacqua M, Massini R. FMECA approach to product traceability in the food industry. *Food Control*. 1 févr 2006;17:137-45.
45. Code de la santé publique - Article L4211-2. Code de la santé publique.
46. ReMeD. Solidarité Médicaments, Nouvelle loi, Mode d'emploi [Internet]. Campagne prévention présenté à; 2016 oct. Disponible sur: <http://remed.org/>
47. Lamoureux P, Ettviller C, Gaertner P, Escalup L, Le Meur N. RUPTURES DE STOCK ET D'APPROVISIONNEMENT [Internet]. Leem; 2014. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf
48. Pénurie de médicaments, quand la France n'a plus les moyens de se soigner - mc2i : Conseil en transformation numérique [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.mc2i.fr/Penurie-de-medicaments-quand-la-France-n-a-plus-les-moyens-de-se-soigner>
49. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.
50. LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1). 2019-1446 déc 24, 2019.
51. Les chiffres du tri [Internet]. Cyclamed. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cyclamed.org/cyclamed/en-chiffres/>

Annexes

	Conditions à remplir	Documents à fournir	Type de procédure
a) Jusqu'à 10 fois > à la taille initialement approuvée du lot	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Jusqu'à dix fois <	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Le changement nécessite l'évaluation de la comparabilité d'un médicament biologique/immunologique ou bien le changement de la taille du lot nécessite une nouvelle étude de bioéquivalence			II
d) Le changement concerne toutes les autres formes pharmaceutiques fabriquées selon des procédés de fabrication complexes			II
e) Taille plus de 10 fois > à la taille initialement approuvée du lot pour les formes pharmaceutiques (orales) à libération immédiate		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) L'échelle pour un médicament biologique ou immunologique est augmentée/diminuée sans changement du procédé (par exemple duplication d'une ligne)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Conditions :

7. Le changement n'altère pas la reproductibilité et/ou la consistance du produit.
8. Le changement concerne des formes pharmaceutiques orales conventionnelles à libération immédiate ou des formes pharmaceutiques à base de liquides non stériles.
9. Tout changement concernant la méthode de fabrication et/ou les contrôles en cours de fabrication doivent résulter uniquement d'un changement de la taille du lot (par exemple, de l'utilisation d'équipements de taille différente).

10. Il existe un schéma de validation ou bien la validation de la fabrication a été effectuée avec succès selon le protocole en vigueur sur au moins trois lots de la nouvelle taille proposée, conformément aux lignes directrices applicables.
11. Le produit concerné n'est pas un médicament biologique/immunologique.
12. Le changement ne doit pas être le résultat d'événements imprévus survenus au cours de la fabrication ou être dû à des préoccupations relatives à la stabilité.
13. La taille du lot n'est pas plus de 10 fois inférieure ou supérieure à la taille de lot prévue au moment de l'octroi de l'AMM ou à celle qui a résulté d'un changement ultérieur non approuvé comme une modification de type IA

Documents

3. Version modifiée de la ou des sections concernées du dossier (dans le format UE-DTC ou le format de l'avis aux demandeurs, volume 6B, pour les médicaments vétérinaires, selon le cas).
4. Les données d'analyse des lots (sous forme de tableau comparatif) pour au moins un lot de production fabriqué selon la taille actuelle approuvée et selon la taille proposée. Les données concernant les deux prochains lots de production complets doivent être communiquées sur demande et déclarées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors des spécifications.
5. Copie des spécifications approuvées relatives à la libération et à la péremption.
6. Le cas échéant, les numéros de lots, la taille de lot correspondante et la date de fabrication des lots (≥ 3) utilisés dans l'étude de validation seront indiqués, ou bien le protocole de validation (schéma) sera présenté.
7. Les résultats de la validation doivent être fournis.
8. Résultats des études de stabilité, réalisées dans des conditions ICH/VICH, sur les paramètres de stabilité pertinents pour au moins un lot à l'échelle pilote ou à l'échelle de production et sur une période d'au moins trois mois; la garantie est donnée que ces études seront finalisées et que les données seront communiquées immédiatement aux autorités compétentes (accompagnées de la proposition d'action corrective) en cas de résultats en dehors ou potentiellement en dehors des spécifications au terme de la durée de conservation approuvée. Pour les médicaments biologiques/immunologiques : une déclaration selon laquelle une évaluation de la comparabilité n'est pas requise.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques

- I.
- II.
- III.
- IV.
- V.
- VI.
- VII.VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

IMPACTS ET INFLUENCES DU DIMENSIONNEMENT DES TAILLES DE LOT DE PRODUCTION DANS LE CADRE DE MEDICAMENTS VIEILLISSANTS

Résumé

Le sujet de cette thèse porte sur les impacts et l'influence qu'ont le dimensionnement des tailles de lot de production fixées lors du dépôt d'Autorisation de Mise sur le Marché, je m'intéresse plus particulièrement aux médicaments vieillissants. C'est en observant la gestion des stocks dans l'industrie pharmaceutique au travers du Lean et des célèbres 7 mudas (qui correspondent à la non-valeur ajoutée) que les problématiques fortement présentes étaient la surproduction et le surstockage. En recherchant la cause racine je me suis intéressée à l'impact et l'influence du dimensionnement des tailles de lot lors du dépôt d'AMM. La première partie de cette thèse est construite à l'aide de la documentation issue de mes recherches ainsi que de mes cours magistraux et de mastère. La seconde partie est construite sur l'exemple d'un type de fabricant pharmaceutique anonyme : le façonnier, les données sont fictives mais proportionnellement réelles, ils m'ont permis de valider l'influence du dimensionnement des tailles de lot sur la surproduction et le surstockage. Des solutions d'améliorations existantes et des ouvertures seront exposées.

TITLE

IMPACTS AND INFLUENCES OF SIZING PRODUCTION BATCH SIZES FOR AGING DRUGS

Summary

The subject of this thesis concerns the impacts and influences of the sizing of the production batch sizes set during of the Marketing Authorisation, I focused in aging drugs. It is by observing the stocks management in the pharmaceutical industry through the Lean and the famous 7 mudas (which correspond to the non-valeur added) that the main issues were overproduction and over-storage. Looking for the root cause I was interested in the impact and influence of sizing of batch sizes during the Marketing Authorisation deposit. The first part of this thesis is constructed using the documentation resulting from my

research as well as my lectures and master's courses. The second part is based on the example of a type of anonymous pharmaceutical manufacturer: the fabricator, the data are fictitious but proportionally real. It's results validate the influence of the sizing of batch sizes on overproduction and over-storage. Existing improvement solutions and openings will be exposed.

Mots-clés

Taille de lot, sur-stock, lean, ruptures, gestion des stocks