

**strategy&**

Part of the PwC network

---

# Etude des vulnérabilités d'approvisionnement en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne

—  
Rapport final

Juillet 2021



# Résumé (1/2)

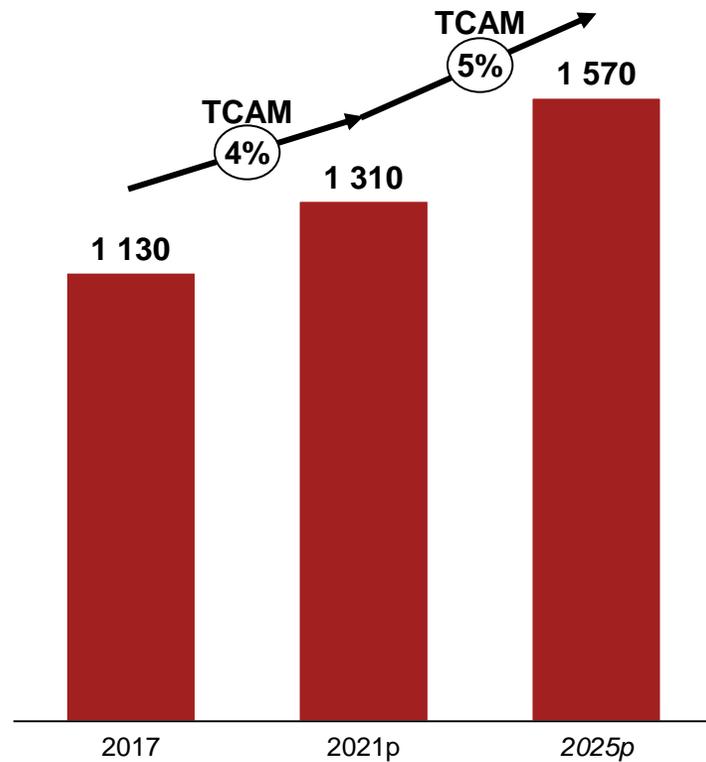
- La demande pharmaceutique mondiale devrait **croître de 4% par an d'ici 2025**, tirée principalement par 7 aires thérapeutiques majeures
- Pour assurer une réponse à cette demande croissante dans un environnement fortement réglementé, une **chaîne complexe mondialisée et fragmentée** de sous-composants s'est constituée au fil des années
- Et, face à la pression constante en Europe sur les prix et les contraintes de production, une partie de la production d'APIs s'est progressivement **déplacée vers l'Asie** où les fabricants sont spécialisés sur des productions ayant des **volumes élevés et marges plus faibles** - les coûts d'investissement et d'exploitation de principes actifs sont en effet 20-40% inférieurs en Asie
- Cette concurrence impacte les acteurs européens: leur **valeur ajoutée se dégrade** du fait d'un potentiel portefeuille de produits matures ou d'un **pouvoir de négociation plus fort des fournisseurs** - il en résulte une **compétitivité en baisse**, des signalements de **tensions** qui se multiplient et une **souveraineté** mise à mal lors de crises sanitaires majeures
- L'analyse de la chaîne de valeur et de l'enjeu sanitaire des APIs permet de dégager **5 types de vulnérabilités**:
  - Des APIs qui font face à des **approvisionnements en intrants fragiles**
  - Des APIs avec des **chaînes de production complexes** difficiles à maîtriser
  - Des APIs qui s'appuient sur des **productions avec des polluants à traiter**, dont le coût de production pour répondre aux standards européens serait prohibitif
  - Des APIs avec des niveaux de **prix bas** ne permettant pas un positionnement économique soutenable
  - Des APIs qui font face à une **demande instable** ne donnant pas la visibilité nécessaire aux fabricants

# Résumé (2/2)

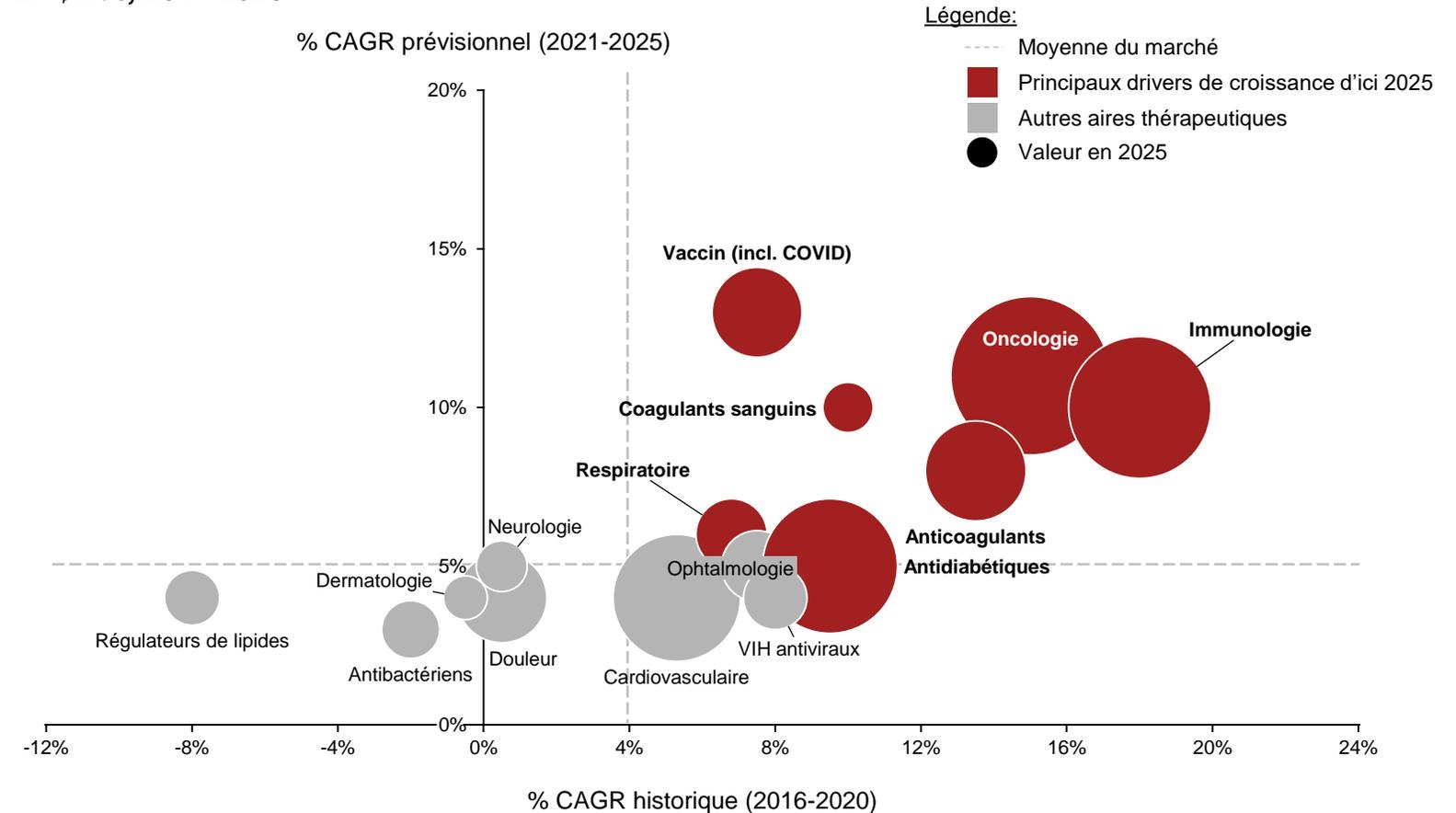
- Les **mesures proposées** permettent de répondre à l'ensemble des vulnérabilités identifiées sur la chaîne de valeur des APIs :
  - Des mesures permettent de mieux gérer une crise lorsqu'elle arrive en limitant les **pénuries** grâce au **renforcement de la sécurité d'approvisionnement sur le court terme et au partage de l'information au niveau européen**
  - D'autres mesures permettent de valoriser des critères supplémentaires au seul critère de prix dans les Appels d'Offre et de faire évoluer les politiques de financement des médicaments
  - Certaines permettent de construire une **offre de production en Europe pérenne, sûre et respectueuse de l'environnement**
- L'innovation, y compris sur les API matures, est également un formidable levier pour améliorer durablement l'offre et son soutien doit permettre **de limiter l'impact sur les coûts de production et de créer de la valeur durable en Europe**
- Ces soutiens à l'innovation devront aussi faciliter l'émergence **d'innovations de rupture** permettant de répondre aux **défaillances de marché identifiées et de restaurer la position de leadership de l'Europe dans l'industrie de la Santé**
- Afin d'aider à les financer, le **PIIEC Santé** permettrait d'accompagner **et d'accélérer ces innovations** jusqu'au FID
- Le PIIEC permet de lever des fonds européens pour financer des **technologies de rupture** améliorant la souveraineté de l'UE et les innovations identifiées **répondent aux critères du PIIEC Santé** et pourront apporter une valeur ajoutée importante et durable pour l'Europe dans le cadre de sa Stratégie Pharmaceutique

# La demande pharmaceutique mondiale devrait croître de 4% par an d'ici 2025, tirée principalement par 7 aires thérapeutiques majeures

**Dépenses pharmaceutiques mondiales**  
En \$Mds, 2017-2025

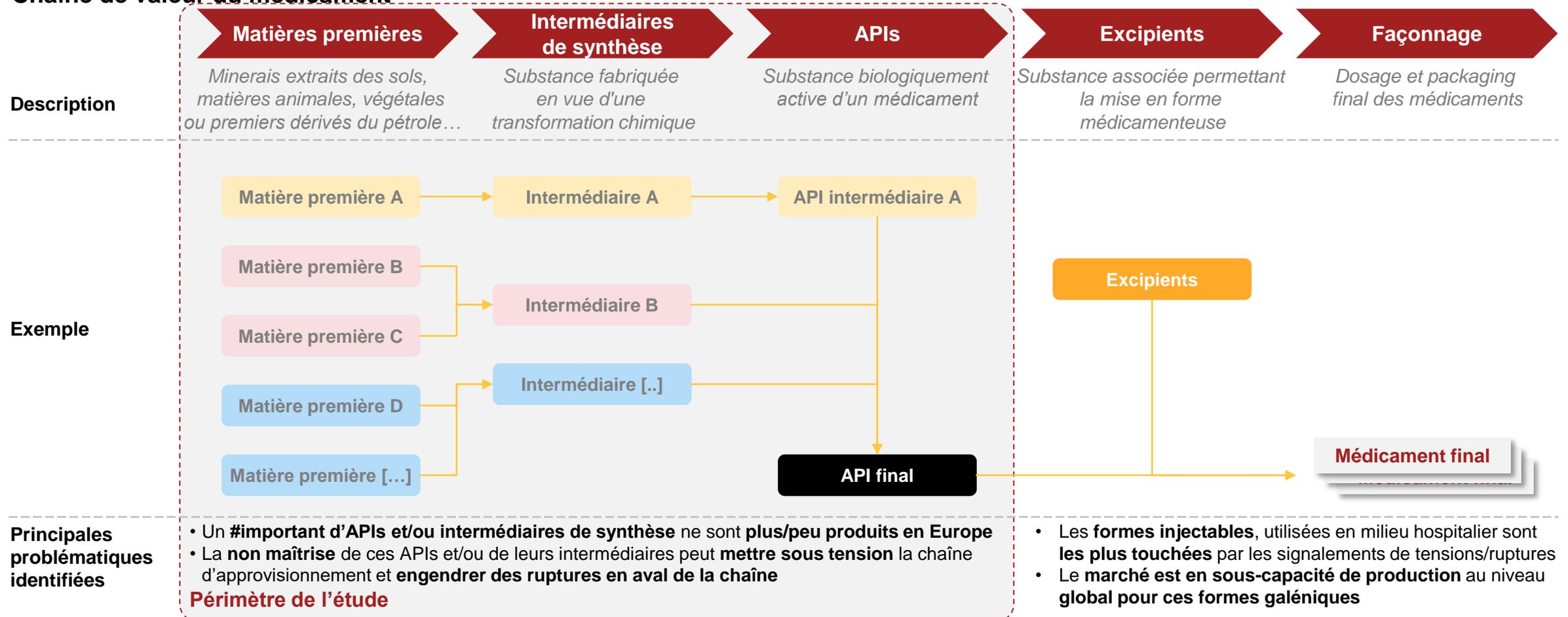


**Croissance des dépenses par aires thérapeutiques**  
En \$Mds, 2017-2025



# Pour assurer une réponse à cette demande croissante dans un environnement fortement réglementé, une chaîne complexe mondialisée et fragmentée de sous-composants s'est constituée

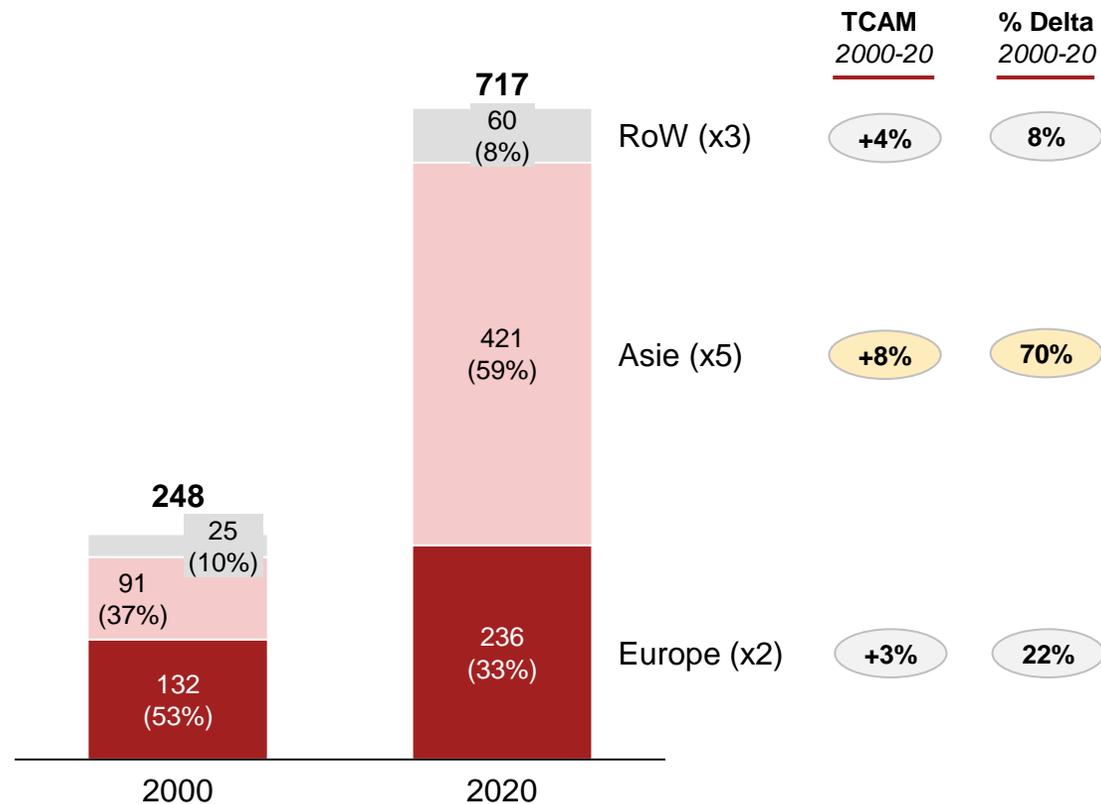
## Chaîne de valeur du médicament



# Une partie de la production d'APIs s'est progressivement déplacée vers l'Asie où les fabricants sont spécialisés sur des productions ayant des volumes élevés et marges plus faibles

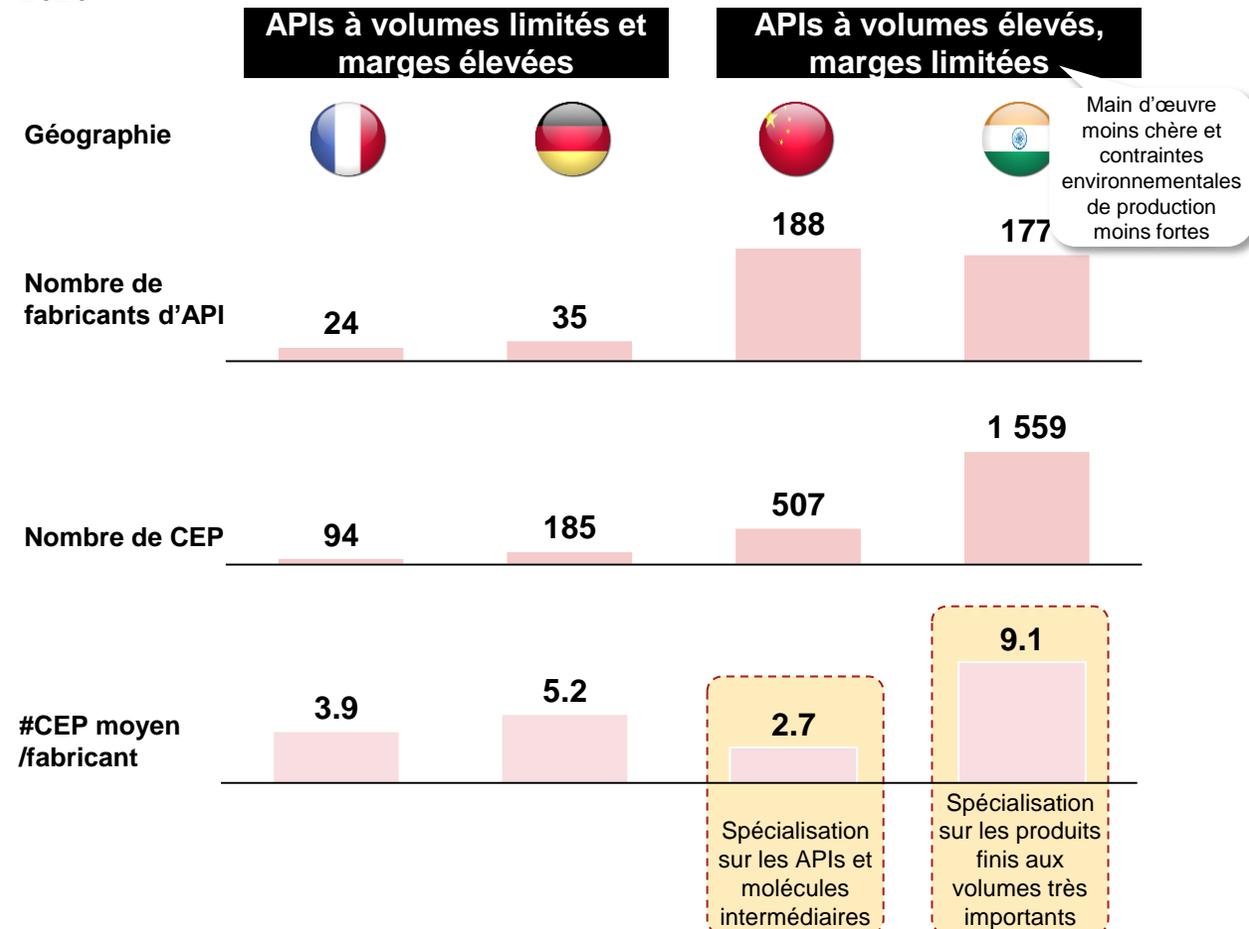
## Répartition des fabricants d'API dans le monde

En #Fabricants, 2000-2020



## Benchmark des fabricants d'API et CEP par région

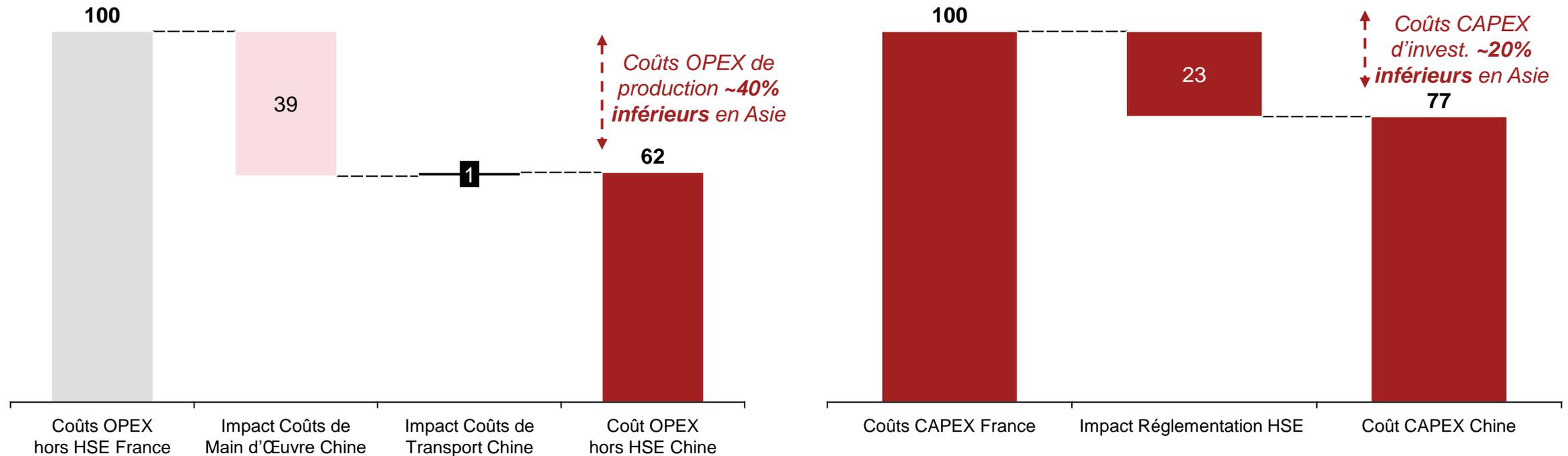
2020



# Les coûts d'investissement et d'exploitation de principes actifs sont 20-40% inférieurs en Asie, y favorisant le déplacement des capacités de production

## Business case d'une production pharmaceutique d'API en France vs. Chine (proxy de l'Asie)

Base 100 = Coûts français, 2020



### Hypothèses:

- **Productivité égale** entre les travailleurs français et chinois
- Structure de coûts : **50% de coût de main d'œuvre** et 10% de coût de transport
- **Salaires** chargés **4,5x plus élevés** en France qu'en Chine
- Distances parcourues **5x moins élevées**

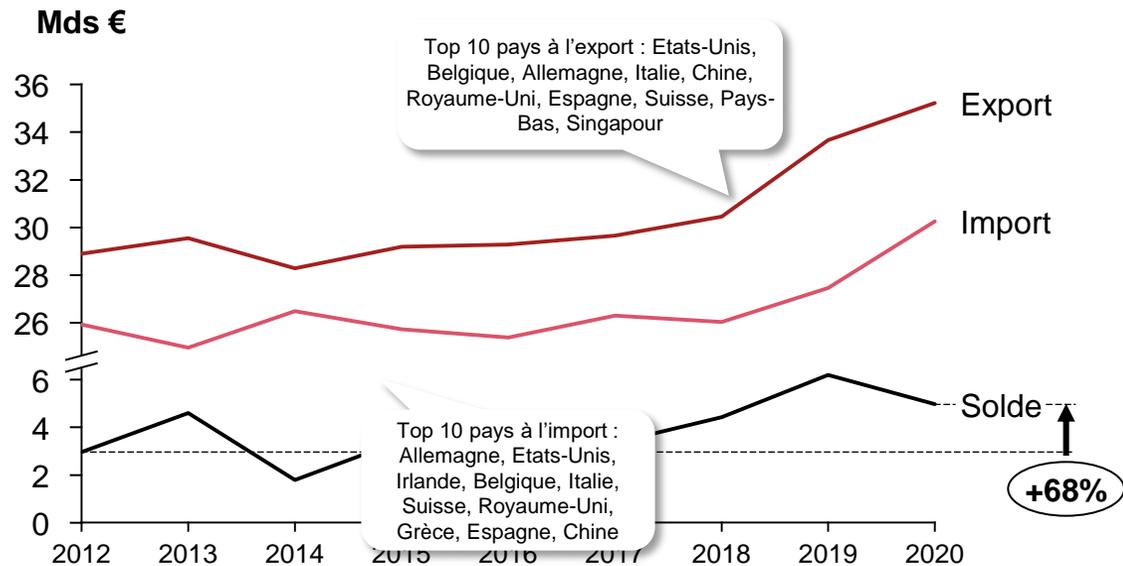
### Hypothèses:

- **Taille des outils** de production **similaire** entre France et Chine
- **Technologies** de production **similaires** entre France et Chine
- **20-30% de coûts HSE et Opex supplémentaires** (coûts de traitement, STEP...) en raison des réglementations environnementales européennes

# Cette concurrence impacte les acteurs français, leur VA se dégradant du fait d'un potentiel portefeuille de produits matures ou d'un pouvoir de négociation plus fort des fournisseurs

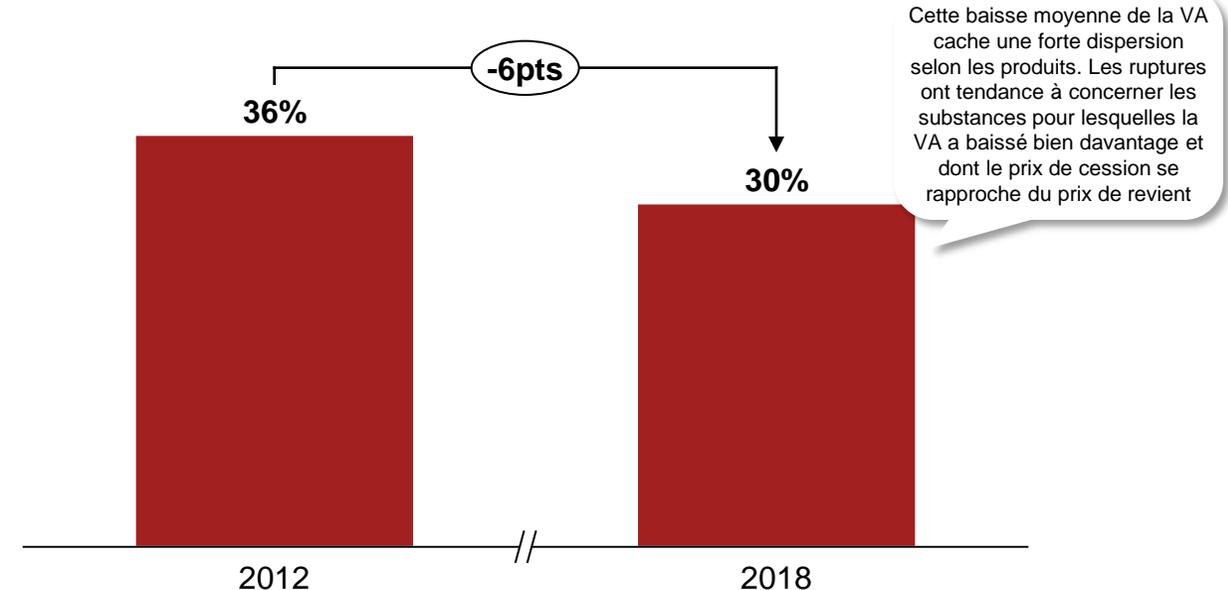
## Solde commercial de l'industrie pharmaceutique

En Mds€, 2012-2020, France



## Part de la VA dans la production de l'industrie pharmaceutique

En %, 2012-2018, France



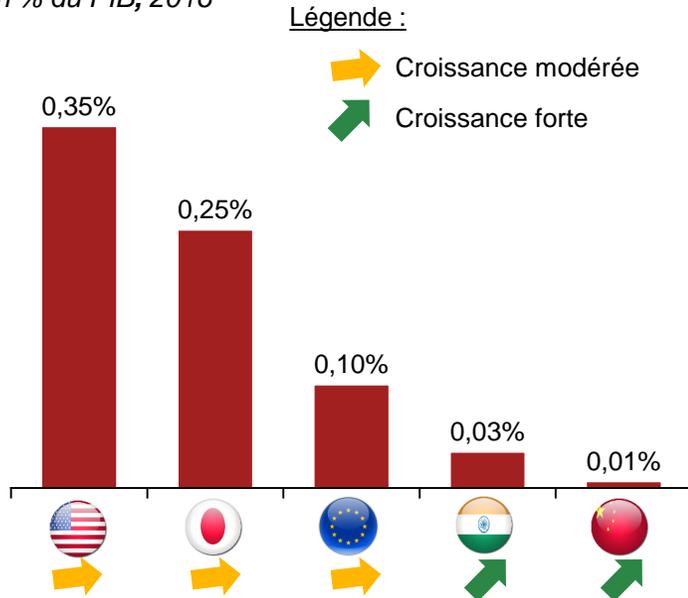
### La valeur ajoutée pharmaceutique française se dégrade, témoignant de possibles difficultés de positionnement et d'approvisionnement :

- Les laboratoires français **sont plus compétitifs à l'international** comme en témoigne la hausse des exportations et du solde commercial depuis 2012
- La **valeur ajoutée pharmaceutique se dégrade**, résultant soit d'une **pression à la baisse sur les prix internationaux** ou d'une **augmentation des consommations intermédiaires**
- La **pression à la baisse sur les prix** peut s'expliquer par un **portefeuille important de médicaments en cours de commoditisation** et par **l'entrée sur le marché des producteurs asiatiques** à fort volume et bénéficiant d'effets d'échelle significatifs, d'où un **déplacement graduel des volumes vers l'Asie**
- Le déplacement vers l'Asie est **accentué par une main d'œuvre moins chère** et de **contraintes de production** (notamment sécurité / environnement) **moins élevées**
- La hausse des consommations intermédiaires peut s'expliquer par un **pouvoir de négociations plus fort des fournisseurs de produits intermédiaires et d'APIs**

# Il en résulte une compétitivité qui se dégrade, des signalements de tensions qui se multiplient et une souveraineté mise à mal lors de crises

## La compétitivité européenne est mise à mal par les US, le Japon, l'Inde et la Chine

Dépenses de R&D pharmaceutique – secteur privé  
En % du PIB, 2016

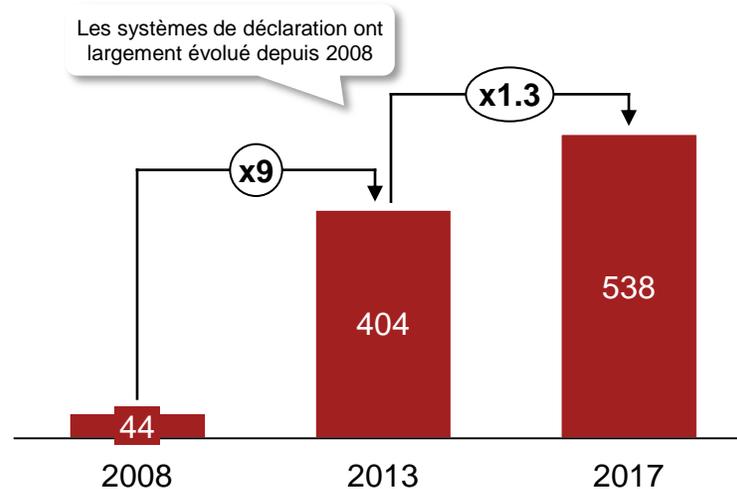


L'Europe est prise en étau entre :

- Des **pays développés** investissant jusqu'à **3x plus** en R&D, **creusant l'écart de compétitivité**
- Des **pays en voie de développement** avec un **rythme d'innovation accéléré**, **réduisant leur écart de compétitivité**

## Les signalements de rupture sont x12 depuis 2008, principalement sur les injectables

Signalements de ruptures et/ou tensions sur MiTM  
En #signalements, France, 2008-2017



- Les signalements de ruptures sont **x12 en 10 ans**
- Les **injectables en milieu hospitalier** sont les plus touchés par ces vulnérabilités
- Les **pb. de flexibilité, de capacité de production** et de **fluctuations imprévues expliquent 48%** des ruptures en 2017 vs. 34% en 2013

## Ces vulnérabilités provoquent un manque de souveraineté révélée en temps de crise

### Moindre pouvoir de négociation vs. laboratoires

Faute de capacité de production locale suffisante, **l'Union Européenne doit se tourner vers des laboratoires étrangers pour répondre à ses besoins en temps de crise**, ce qui l'expose aux aléas des lois du marché

→ ex. *AstraZeneca* fournissant le Royaume-Uni avant l'UE lors de la crise du Covid-19 à cause d'une **clause préférentielle** dans un contrat

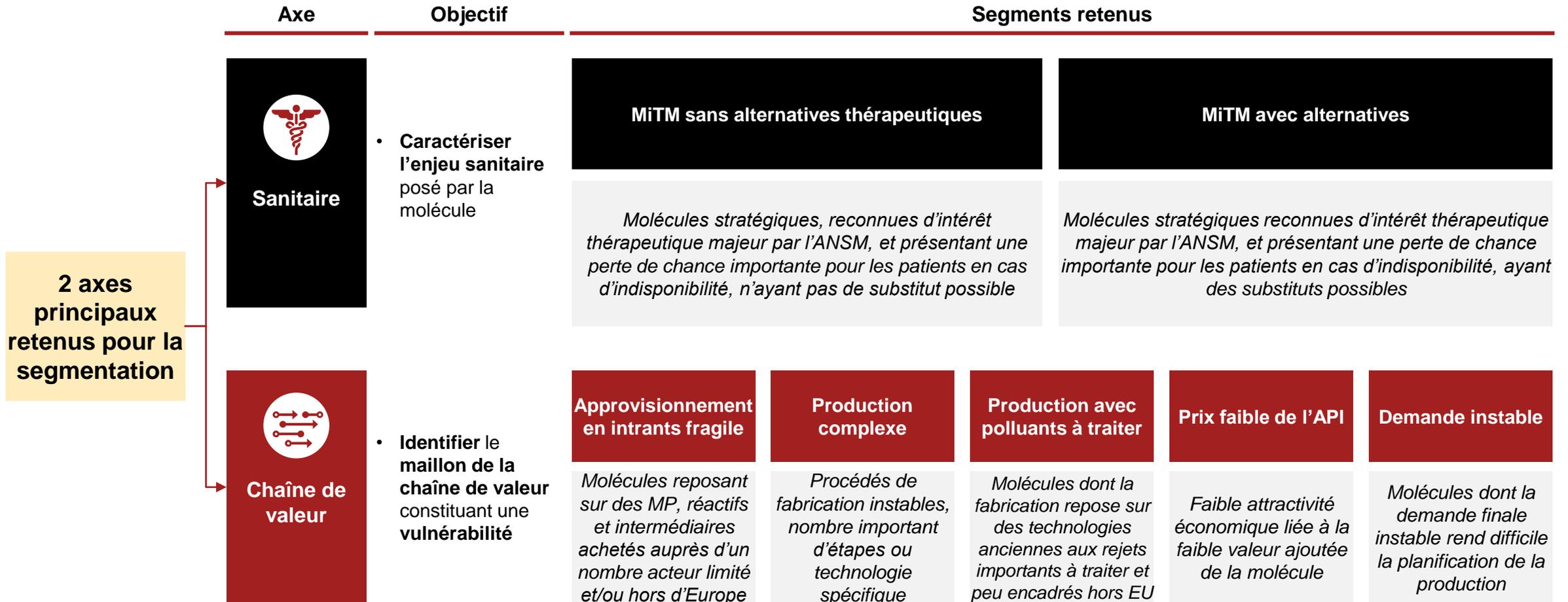
### Moindre pouvoir de négociation vs. Etats

En cas de crise, les pays possédant un fort tissu industriel pharmaceutique local ont tendance à concentrer la production de leurs acteurs nationaux vers le marché intérieur, **reléguant la demande étrangère comme celle de l'Union Européenne au second plan**

→ ex. *la Chine et les Etats-Unis* lors de la crise du Covid-19 ont pu compter sur leurs **laboratoires nationaux** pour répondre à la **totalité de leur demande intérieure** avant de commencer à exporter des doses

# L'analyse de la chaîne de valeur et de l'enjeu sanitaire des APIs permet de dégager des segments aux vulnérabilités différenciées

## Approche de segmentation suivie



# 5 segments clés soulignent les défaillances de marché majeures impactant la résilience de la chaîne de valeur des APIs

## Segmentation des molécules

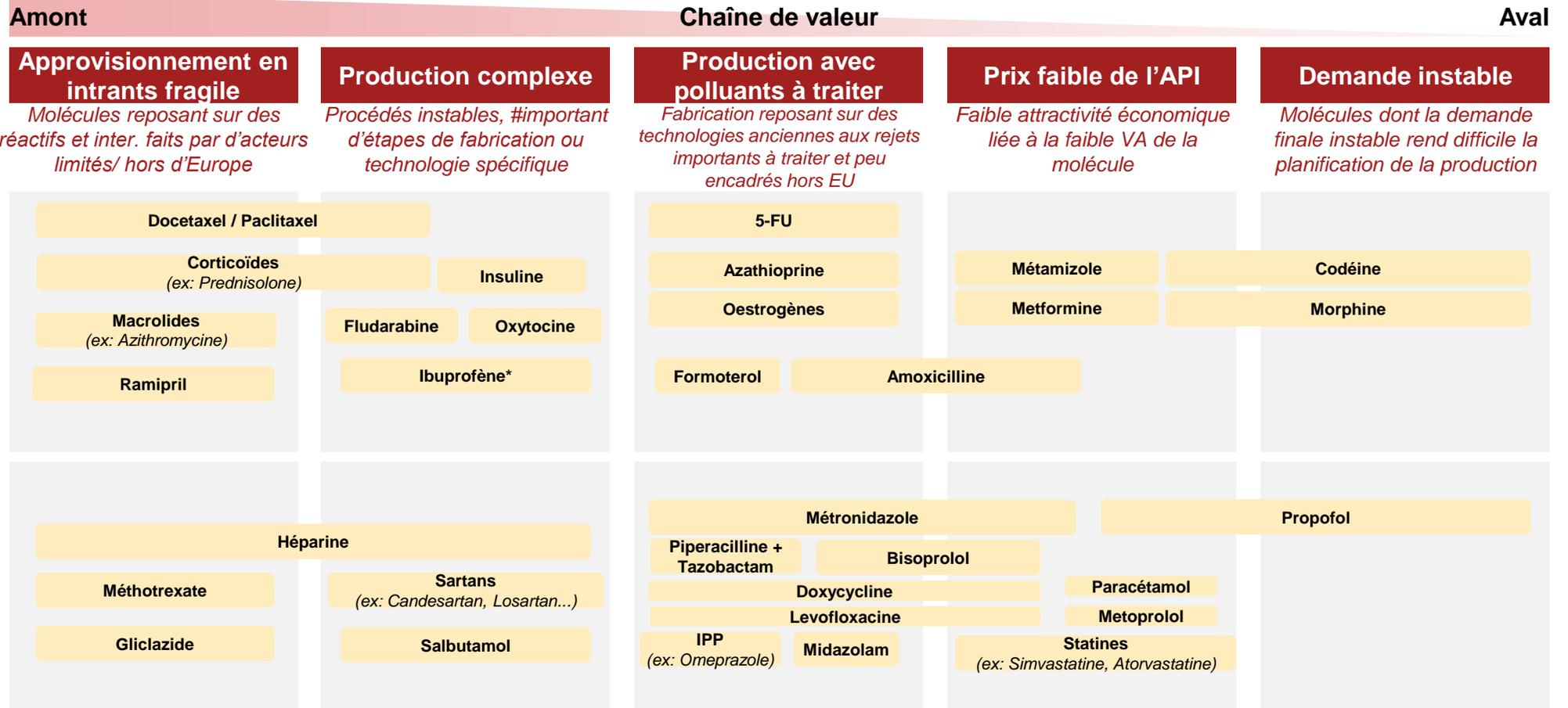
LISTE d'APIs NON-EXHAUSTIVE

Principale problématique rencontrée sur la cdv:

Enjeu sanitaire

MiTM sans alternative thérapeutique

MiTM avec alternative



Notes:

- APIs sélectionnés sur la base de la redondance entre 5 études distinctes recensant ~230 APIs stratégiques (cf. annexes slide 42 pour le détail de précisions)

- \*Ibuprofène : molécule aussi concernée par le segment « prix faible de l'API »

Sources : Entretiens, Etudes, Analyses Strategy&

# Des APIs font face à des approvisionnements en intrants fragiles ou à des chaînes de production complexes difficiles à maîtriser

## Résumé par segment

Segment	Exemples de molécules critiques	Problématiques identifiées sur la chaîne de valeur	Conséquences
Appro. en intrants fragile	Docetaxel / Paclitaxel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segment regroupant des molécules ayant des <b>tensions</b> d'approvisionnement en <b>matières premières, Registered Starting Materials</b> (<i>réactifs chimiques, matières naturelles...</i>) et <b>intermédiaires de synthèse</b></li> <li><b>Certains intrants</b> (ex: antécédents des corticoïdes) servent de précurseurs à <b>plusieurs molécules critiques</b></li> <li><b>Ces intrants clés</b> sont <b>fabriqués quasi-exclusivement hors d'Europe</b>, qu'ils soient <b>naturels</b> (ex: feuille d'if) ou <b>synthétiques</b> (ex: érythromycine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>La production des APIs</b> dérivés de ces intrants <b>est vulnérable</b> et met <b>les produits finis liés à risque de rupture</b> (ex: Taxotere®, Zithromax®...)</li> <li>Du fait de <b>l'importance de ces intrants</b> dans la fabrication de l'API, produire ces molécules en <b>Europe nécessiterait</b> préalablement la <b>fabrication des intrants clés</b> pour éviter les tensions et rendre <b>l'équation économiquement soutenable</b></li> </ul>
	Héparine		
	Macrolides (ex: Azithromycine)		
	Corticoïdes (ex: Prednisolone)		
Production complexe	Ibuprofène	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segment regroupant des molécules ayant des <b>procédés</b> :                             <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Instables</b>, de part des <b>voies de synthèse</b> créant des <b>impuretés d'APIs</b> ou des <b>rendements faibles</b></li> <li><b>Complexes</b>, avec un <b>nombre important d'étapes de fabrication</b> (ex: &gt;30 étapes)</li> <li><b>Fortement réglementés</b> avec des <b>standards de fabrication importants</b> à respecter</li> </ul> </li> <li>La complexité <b>engendre des coûts importants de production</b> en Europe (main d'œuvre chère, contraintes de production importantes), <b>empêchant les acteurs européens de se positionner</b> de manière compétitive face à la concurrence et répondre au besoin local</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La <b>capacité de production</b> de ces molécules est <b>limitée en Europe, réduisant la capacité de réponse à la demande locale</b> lors de crises</li> <li>La <b>chaîne de production est rigide</b>, complexifiant la <b>capacité de réponse aux fluctuations de demande</b> notamment en crise sanitaire</li> <li>Lorsque ces <b>productions sont délocalisées</b>, elles sont difficilement relocalisables (perte d'expertise)</li> </ul>
	Insuline		
	Fludarabine		
	Sartans (ex : Losartan)		

# D'autres APIs s'appuient sur des productions avec des polluants à traiter, dont le coût de production pour répondre aux standards européens serait prohibitif

## Résumé par segment

Segment	Exemples de molécules critiques	Problématiques identifiées sur la chaîne de valeur	Conséquences
Production avec polluants à traiter	5-FU	<ul style="list-style-type: none"><li>Segment regroupant des molécules dont les procédés de fabrication peuvent <b>générer un haut niveau de rejets de matières polluantes, odorantes</b> ou dont les <b>réactions chimiques sont dangereuses</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>La mise à niveau environnementale <b>engendre des surcoûts de production de ~30%</b> sur le CAPEX et les OPEX additionnels pour les <b>molécules européennes</b></li><li>La <b>production européenne se déplace</b> graduellement <b>vers les pays dont les réglementations sociétales et environnementales sont les moins contraignantes</b> sans remettre en cause la qualité des molécules</li><li>L'Europe <b>perd ainsi la capacité à produire ces molécules essentielles</b> et sa <b>souveraineté</b> lors des <b>crises sanitaires</b> et s'expose à un <b>risque d'approvisionnement</b> par des producteurs non soutenables – ce qui n'est pas durable, cf. la <b>tendance à une réglementation plus stricte en Asie</b> (ex: Blue Sky en Chine)</li><li><b>L'Europe perd en souveraineté</b> notamment lors de <b>crises sanitaires</b></li></ul>
	Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"><li>L'application des <b>réglementations européennes</b> en termes de sécurité et de respect de l'environnement <b>engendrent des surcoûts très importants</b> par rapport à la concurrence <b>hors d'Europe</b> qui <b>n'est en général pas soumise aux mêmes standards de production</b></li></ul>	
	Oestrogènes	<ul style="list-style-type: none"><li><b>Si les réglementations européennes sont essentielles</b> pour produire en Europe en sécurité et dans le respect de l'environnement, elles <b>n'encadrent pas les productions hors d'Europe</b> et <b>impactent donc fortement la compétitivité</b> des producteurs européens et peuvent ainsi rendre difficile une relocalisation</li></ul>	
	Métronidazole		
	Doxycycline	<ul style="list-style-type: none"><li>Enfin, <b>ces productions hors d'Europe</b> sont <b>en général non soutenables environnementalement</b>, faisant peser un <b>risque structurel de long terme</b> sur l'approvisionnement (ex: risque de fermeture de site hors d'Europe pour cause d'intégration nécessaire des normes environnementales – Bluesky en Chine)</li></ul>	

# Enfin, certains APIs font face à des niveaux de prix bas ne permettant pas un positionnement économique soutenable, ou à une demande instable ne donnant pas la visibilité nécessaire aux fabricants

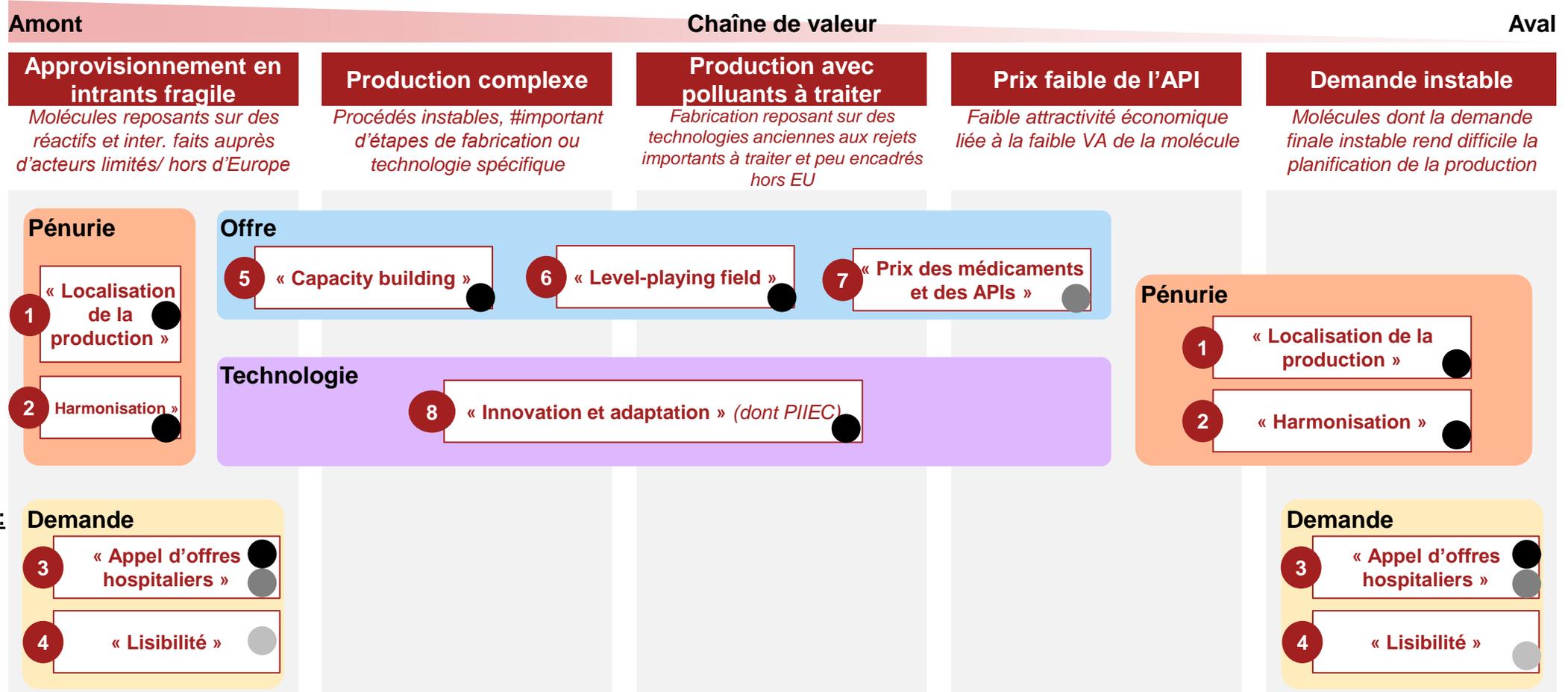
## Résumé par segment

Segment	Exemples de molécules critiques	Problématiques identifiées sur la chaîne de valeur	Conséquences
Prix faible de l'API	Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segment avec <b>des APIs à très prix bas (&lt;10€/kg)</b> et/ou de forts <b>volumes consommés</b> en Europe (<b>5-40k tonnes/an</b>)</li> <li>La production est réalisée dans des <b>pays ayant des structures de coûts faibles</b> permettant de développer une <b>taille critique</b> et de <b>réaliser des économies d'échelle importantes</b> ou disposant d'un <b>accès privilégié à des intrants critiques</b></li> <li>La production <b>UE est réalisée au coût marginal</b> avec des <b>actifs amortis sans marge de manœuvre pour investir</b> ou pérenniser l'activité</li> <li><b>Lors de crises sanitaires</b>, des <b>tensions peuvent apparaître</b> lors de fermetures de frontières</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La <b>production de ces molécules est majoritairement réalisée sur les pays asiatiques</b> (à l'exception du Paracétamol, également produit aux USA – mais le récent passage de Mallinckrodt sous Chapter 11 témoigne du faible niveau de marge de ces molécules). Lorsque le façonnage a pu être maintenu en Europe, l'équilibre est très fragile</li> <li>Les <b>technologies et procédés</b> actuels de fabrication ne <b>permettent pas aux acteurs européens de se positionner sans innovation</b></li> </ul>
	Metamizole		
	Metformine		
	Statines		
Demande instable	Propofol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segment regroupant des <b>molécules clés en milieu hospitalier</b> pour le traitement notamment des <b>patients en réanimation</b></li> <li>La <b>consommation de ces molécules varie</b> en fonction des <b>besoins sanitaires</b> et ne <b>permet pas aux acteurs</b> d'avoir une <b>visibilité assez claire</b> sur les <b>volumes à produire</b></li> <li>Les <b>intrants</b> de ces molécules sont réglementés et <b>produits majoritairement en Inde</b> (ex: pavot), rendant leur <b>approvisionnement parfois difficiles</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les <b>unités</b> européennes sont <b>moins compétitives</b> du fait de leur <b>manque de volumes / d'économies d'échelle</b> et <b>certaines ferment</b> en raison du <b>manque de lisibilité des débouchés</b></li> <li>Le <b>temps nécessaire à la réouverture</b> des lignes de productions <b>est long et coûteux</b>, rendant <b>rigide la réaction de l'offre aux fluctuations de la demande</b> (ex: propofol)</li> </ul>
	Morphine		
	Codéine		

# Les mesures proposées permettent de répondre à l'ensemble des vulnérabilités identifiées sur la chaîne de valeur des APIs

## Segments adressés par les mesures

Principale problématique rencontrée sur la chaîne de valeur:



# Des mesures permettent de gérer la crise lorsqu'elle arrive en gérant les pénuries et en garantissant la sécurité d'approvisionnement

## Liste des mesures proposées

Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

Nom	Description de la mesure	Segment couvert
<p>1 « Localisation de la production »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Garantir la <b>sécurité d'approvisionnement</b> des <b>molécules critiques</b> en valorisant des <b>critères d'approvisionnement</b> (diversité des approvisionnements, bonus pour une production fiable et durable en Europe, etc.) ainsi qu'une <b>production</b> (éventuellement européenne) <b>en back-up</b> (diversité de fourniture) :</li> <li>Soutenir les entreprises pour <b>accélérer les investissements</b> dans la <b>modernisation</b> et le <b>développement</b> du <b>tissu industriel européen</b> existant</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p>Prix faible de l'API</p> <p>Demande instable</p>
<p>2 « Harmonisation »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mettre en place des <b>plans de prévention des pénuries</b> au niveau des <b>fournisseurs d'intrants, d'intermédiaires ou de principes actifs</b></li> <li><b>Améliorer la prévisibilité</b> de la demande et limiter les pénuries via La <b>coopération entre EM</b></li> <li>Mettre en place d'une <b>stratégie coordonnée de gestion des stocks</b> coordonnée au niveau européen</li> <li>Mettre en place d'une <b>définition et d'une surveillance centralisée</b> au niveau européenne des pénuries</li> <li>Augmenter la <b>flexibilité pour les imports d'urgence</b> nécessaires en cas de pénuries critiques</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p>Prix faible de l'API</p> <p>Demande instable</p>

# D'autres mesures permettent de valoriser critères supplémentaires au prix dans les AO et de partager l'information au niveau européen

## Liste des mesures proposées

Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

Nom	Description de la mesure	Segment couvert
<p>3 « Appels d'offre hospitaliers »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revoir les <b>modalités des pratiques</b> de la <b>commande publique</b> (volumes, critères d'attributions, délais d'attribution,...)</li> <li>• Mettre en place des <b>appels d'offre multi-attributaires</b> avec des <b>engagements de volume</b> pour chacun des attributaires afin de <b>pérenniser le nombre d'acteurs et leur production et assurer des redondances en cas de crise</b></li> <li>• <b>Valoriser les critères environnementaux et sociétaux</b> dans les appels d'offres ; en effet les stratégies d'achat des établissements hospitaliers sont majoritairement basées sur le critère de prix</li> <li>• <b>Valoriser les critères de sécurité</b> d'approvisionnement sur la chaîne de valeur</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p>Demande instable</p>
<p>4 « Lisibilité »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Partager les informations</b> sur les tensions avec les <b>autorités</b>,</li> <li>• <b>Mettre en commun des informations entre états de l'UE</b> pour une coordination européenne renforcée</li> <li>• <b>Etendre les obligations d'information</b> des bases de données européennes aux fabricants de substances actives hors Union européenne qui fournissent l'UE.</li> <li>• <b>Connaître la chaîne de valeur</b></li> <li>• <b>Créer un label « Made in Europe »</b> inscrit optionnellement sur les boîtes de médicaments afin de promouvoir l'origine de production des APIs, intermédiaires et matières premières</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p>Demande instable</p>

# Des mesures permettent de construire une offre de production en Europe pérenne, sûre et respectueuse de l'environnement

## Liste des mesures proposées

Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

Nom	Description de la mesure	Segment couvert
<p>5 « <b>Capacity Building</b> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soutenir la construction ou la modernisation</b> d'installations permettant en Europe la production de <b>molécules critiques</b></li> <li>• <b>Maintenir et développer la capacité de production</b> en Europe de <b>principes actifs et intermédiaires essentiels à un coût acceptable</b> et dans le respect des standards les plus stricts en matière de sécurité et de respect de l'environnement</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p><b>Production complexe</b></p> <p>Production avec polluants à traiter</p> <p>Prix faible de l'API</p>
<p>6 « <b>Level-playing field</b> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prendre en compte, en plus des exigences qualité et en plus du seul prix, des <b>critères minima de respect de l'environnement, des règles d'hygiène et de sécurité et de qualité aux fournisseurs</b> de médicaments, d'APIs ou de matière première</li> <li>• Au même titre que la qualité, le <b>non-respect d'un niveau suffisant de sécurité des employés</b> et de <b>respect de l'environnement</b> doit conduire à la possibilité de sanctionner (taxe, droit de douane, import ban, etc.) tout fournisseur ne répondant pas aux standards européens et donc non durable</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p><b>Production complexe</b></p> <p>Production avec polluants à traiter</p> <p>Prix faible de l'API</p>
<p>7 « <b>Prix des médicaments et des APIs</b> »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faire <b>reconnaitre que la pression sur le prix des molécules matures et les baisses successives ont leur limite</b>. Illustration : en 2019, le prix médian des médicaments génériques était de 11 cts/cp.</li> <li>• La <b>doctrine de prix</b> des médicaments matures <b>doit être adaptée</b> en prenant en compte <b>l'empreinte industrielle, environnementale et sociale</b> au niveau européen ou de <b>sécurisation de l'approvisionnement</b></li> <li>• <b>Introduire un prix plancher pour les médicaments matures</b></li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p><b>Production complexe</b></p> <p>Production avec polluants à traiter</p> <p>Prix faible de l'API</p>

# L'innovation est un formidable levier pour améliorer l'offre et son soutien doit permettre de limiter l'impact sur les coûts de production et de créer de la valeur durable en Europe

## Liste des mesures proposées

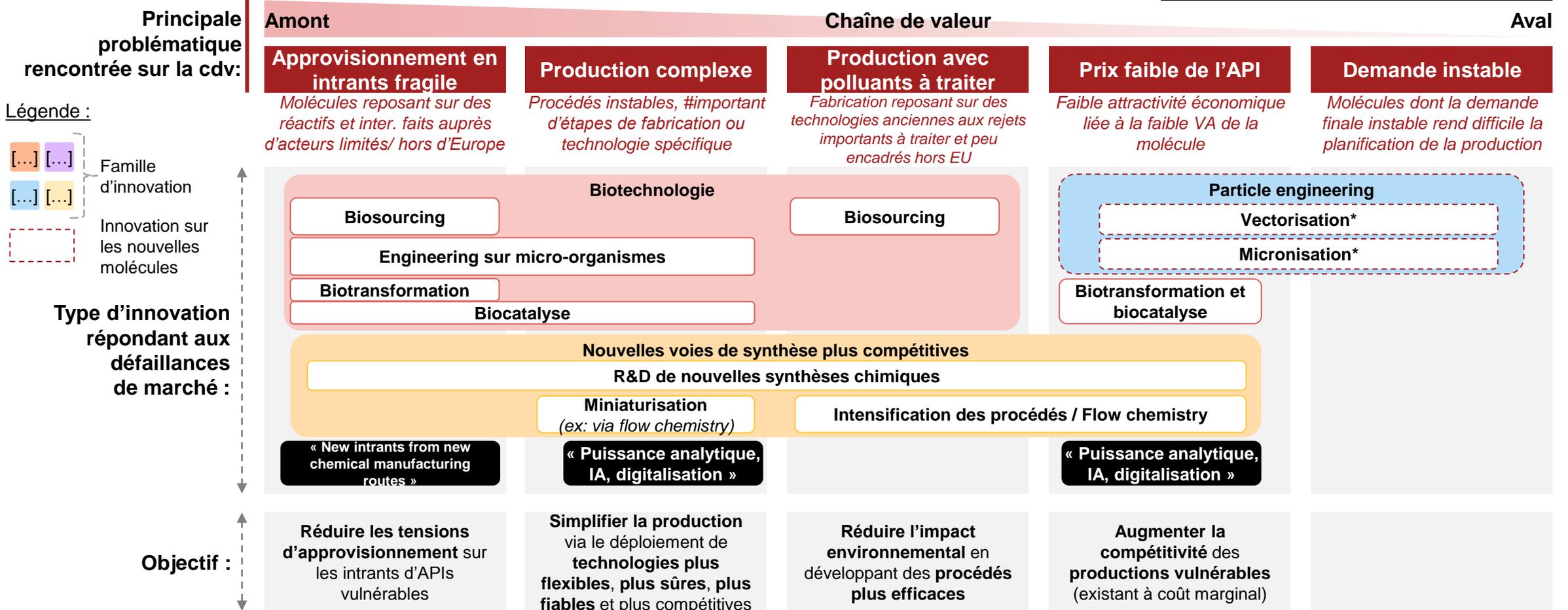
Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

Nom	Description de la mesure	Segment couvert
<p>8 « Innovation et adaptation »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soutenir l'innovation dans les nouvelles technologies de procédés de fabrication</b> (intrants et API) alliant compétitivité, fiabilité, durabilité, sécurité, qualité et respect de l'environnement.</li> <li>• <b>Accélérer la transformation des procédés industriels</b> pour une relocalisation ou le renforcement de la chaîne de valeurs des molécules d'intérêt thérapeutique majeur en forte vulnérabilité en Europe</li> <li>• Favoriser le <b>transfert technologique</b> d'une part entre le monde académique et le monde industriel et d'autre part au sein du monde industriel (cross-fertilisation intra-disciplinaire)</li> <li>• Accompagner <b>l'évolution des compétences</b> des collaborateurs dans l'appropriation de ces nouvelles technologies</li> <li>• Inciter toutes les innovations organisationnelles et réglementaires grâce à la <b>transformation digitale et l'intelligence artificielle</b></li> <li>• <b>Utiliser le PIIEC Santé comme un vecteur de soutien au financement</b> de la R&amp;D au FID des technologies de rupture</li> </ul>	<p>Approvisionnement en intrants fragile</p> <p>Production complexe</p> <p>Production avec polluants à traiter</p> <p>Prix faible de l'API</p>

# Ces soutiens à l'innovation devront aussi faciliter l'émergence d'innovations de rupture permettant de répondre aux défaillances de marché identifiées

## Segmentation des molécules

Exemple de technologies non exhaustives



# Afin d'aider à les financer, le PIIEC Santé permettrait d'accompagner et d'accélérer ces innovations jusqu'au FID

## Véhicules de financement

Les innovations nécessitant des besoins de financement plus modestes et n'incluant pas de nombreux acteurs pourront être traitées à plus court terme via des véhicules locaux (ex: test PCR en France)

		Horizon Europe					Programmes européens sectoriels			
		PIIEC	BEI	EIC	Eurostars	AAP Pilier 2 & PPP	EIT Health	FESI	EU4Health	Europe Numérique
Type de soutien	Subvention	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	
	Autre		Prêts/apports en fds propres	Equity jusqu'à 15m€			Investissement			Co-financement
Périmètre	Recherche fondamentale	✓	✓	✓	(uniquement à partir de TRL 5)	✓		✓		
	PoC	✓	✓	✓		✓			n.d.	Variable
	FiD	✓	✓	✓						
	Autre		Divers	Divers			Formations, start-ups, GtM			
Montant du financement	Plafonné		60 Mds€/an pour l'UE	2,5M€ n.dilutifs, 15M€ dilutifs	Jusqu'à 30/40%	Jusqu'à 70%	n.d.	Décision de la région	5,3Mds€ suite au Covid-19	n.d.
	Non plafonné	✓								
Secteurs concernés	Secteurs concernés	Tous secteurs confondus	Tous secteurs confondus	Tous secteurs confondus	Tous secteurs confondus	Santé	Santé	Tous secteurs confondus	Couvre les 4 axes du PIIEC	Infrastructures num. en santé
Facilité d'accès	Compétitif	Non	Non	Oui	Peu	Oui	Très peu	Facilement mobilisable par la région	Non	n.d.
	Contrainte calendaire	Non	Non	Oui	Oui	Oui	n.d.		Oui	n.d.

# Le PIIEC permet de lever des fonds européens pour financer des technologies de rupture améliorant la souveraineté de l'UE

## Présentation du PIIEC

Description	Critères d'éligibilité	Indicateurs favorables	Critères de compatibilité
<p>Un <b>PIIEC</b> (Projet Important d'Intérêt Européen Commun) est un <b>cadre légal</b> permettant aux EM* <b>d'investir de manière concertée</b> pour accompagner des acteurs privés dans la <b>R&amp;D et/ou le premier déploiement industriel</b> d'une <b>technologie disruptive et ambitieuse, au-delà</b> de ce que permet la <b>régulation actuelle de l'UE</b></p>	<p><b>Critères généraux (tous les projets)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1</b> <b>Importance quantitative ou qualitative</b> dans la taille et/ou le niveau de risque technologique ou financier</li> <li><b>2</b> Impact sur la <b>compétitivité et la croissance durable de l'UE</b></li> <li><b>3</b> Alignement avec les <b>objectifs de l'UE</b></li> <li><b>4</b> Implication et bénéfices répartis sur <b>plus d'un EM</b></li> <li><b>5</b> <b>Retombées positives</b> sur l'économie et la société européenne</li> <li><b>6</b> <b>Cofinancement</b> par le bénéficiaire</li> <li><b>7</b> <b>Respect de l'environnement</b></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>1</b> <b>Participation de tous les EM</b></li> <li><b>2</b> Implication de la <b>Commission Européenne</b> dans la <b>conception</b> du projet</li> <li><b>3</b> Implication de la <b>Commission Européenne</b> dans la <b>sélection</b> du projet</li> <li><b>4</b> Implication de la <b>Commission Européenne</b> et de <b>plusieurs EM</b> dans la <b>gouvernance</b> du projet</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nécessité de l'aide</b> (sans l'aide du PIIEC la réalisation du projet serait impossible ou les bénéfices en seraient significativement moindres)</li> <li>• <b>Proportionnalité de l'aide</b> (le niveau d'aide est déterminé en fonction de la différence entre les financements privés et les coûts éligibles)</li> </ul>
<p><b>Intérêt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un <b>niveau de financement public plus élevé</b></li> <li>• Un <b>périmètre plus large</b> (incluant le déploiement industriel)</li> <li>• Une <b>approche européenne</b></li> </ul>	<p><b>Critères spécifiques</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1</b> <b>Pour les projets de R&amp;D : caractère innovant majeur ou apport de VA importante</b> en termes de R&amp;D</li> <li><b>2</b> <b>Pour les déploiements industriels : mise au point d'un produit à forte intensité R&amp;D et/ou d'un process de production innovant</b></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>5</b> <b>Forte dimension collaborative</b> (nombre, taille et diversité des partenaires)</li> <li><b>6</b> <b>Co-financement par un fonds de l'UE</b></li> </ol>	<p><b>Exemples de PIIECs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>R&amp;D dans la micro-électronique (2018)</b> : 1,75 Mds€ de financement public pour 6 Mds€ de financement privé, implication de 4 EM (France, Allemagne, Italie, RU), 29 participants directs (industriels et organismes de recherche)</li> <li>• <b>R&amp;D sur la chaîne de valeur des batteries (2019)</b> : 3,2 Mds€ de financement public pour 5 Mds€ de financement privé, implication de 7 EM (Belgique, Suède, France, Allemagne, Italie, Pologne, Finlande), 17 participants directs → <b>2<sup>ème</sup> PIIEC batterie validé en 2021</b></li> </ul>

Notes:

\*EM = Etat membre

Sources : Commission Européenne, Analyses Strategy&amp;

# Les innovations identifiées répondent aux critères du PIIEC santé et pourront apporter une valeur ajoutée importante pour l'Europe

## Segmentation des molécules

Type d'innov.	Description	Alignement avec les objectifs de l'UE			Echelle / impact pour l'économie européenne		
		Souveraineté	Soutenabilité	Echelle / Impact	Disruption techno.	Besoin financement	Création de valeur
<b>Biosourcing</b>	Permet le <b>remplacement</b> des <b>intrants d'origine minérale</b> ou fossile non renouvelable par des matériaux d'origine biologique et/ou renouvelable (ex: <i>extraction végétale, la production par biologie de synthèse et le crackage de biomasse et recombinaison</i> )	Dépend du produit	Oui	Moyen	• Dépend de la technologie développée	• Financement OPEX • Financement CAPEX pour le crackage de biomasse et recomb.	• Possible spill-over sur d'autres secteurs
<b>Engineering sur micro-organismes</b>	Développement de <b>techniques de fermentation biochimiques</b> pour <b>programmer les souches ou matières naturelles de manière industrielle</b> . Brique techno. Essentielle pour la production d'ingrédients par fermentation et faire de la biologie de synthèse	Oui	Oui	Fort	• Très disruptif, au stade de R&D	• Coût de développement (temps manip. Gén.)	• Fort
<b>Bio Transformation</b>	Développement de <b>procédés mixtes</b> associant une fermentation à <b>une</b> synthèse chimique permis par <b>engineering d'ADN de molécules souches</b> .	Oui	Oui	Fort	• Champ R&D important pour le dvt. de voies de synthèse nouvelles	• R&D CAPEX	• Forte (amélioration via catalyseurs)
<b>Biocatalyse</b>	<b>Développement de voies de synthèse</b> nouvelles par le <b>recours à la catalyse enzymatique</b> , seule ou en <b>combinaison avec d'autres systèmes catalytiques innovants</b> (multicatalyse)	Oui	Oui	Fort			
<b>Particle engineering – vectorisation</b>	Technologie permettant d'optimiser la <b>taille, distribution et surfaces des particules</b> afin de <b>doser, et rendre efficace l'action des APIs</b> pour le traitement des patients	Oui (souveraineté du futur)	Oui sur l'ensemble de la chaîne	Fort	• Très forte	• Coût développement important	• Très forte • Permet l'amélioration de la biodisponibilité des médicaments actuels et futurs
<b>Particle engineering – micronisation</b>	Les consommations de <b>matières en sont réduites, les thérapies sont ciblées</b>					• Coût développement important • CAPEX	

# Les innovations identifiées répondent aux critères du PIIEC santé et pourront apporter une valeur ajoutée importante pour l'Europe

## Segmentation des molécules

Type d'innov.	Description	Alignement avec les objectifs de l'UE			Echelle / impact pour l'économie européenne		
		Souveraineté	Soutenabilité	Echelle / Impact	Disruption techno.	Besoin financement	Création de valeur
<b>R&amp;D de nouvelles synthèses chimiques</b> <b>Miniaturisation (ex: via flow chemistry)</b> <b>Intensification des procédés / Flow chemistry</b>	<b>Simplification des procédés par la recherche de nouvelles voies métaboliques pour gagner en compétitivité, flexibilité, fiabilité et sûreté.</b> Procédés de fabrication <b>innovants, flexibles, fiables, sûrs, compétitifs et performants</b> (environnementalement), reposant sur la conception de nouvelles voies de synthèse via des combinaisons catalytiques (multicatalyse, par ex. biocatalyse + photocatalyse, etc...), et / ou <b>production en continu</b> de la matière première à l'API final, utilisant <b>moins d'intrants, de solvants et d'énergie et plus automatisés</b>	Oui	Oui	Fort	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oui sur certaines voies de synthèse même si premières unités industrielles émergent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Financement d'études préliminaires et coût réglementaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Très fort</li> </ul>
<b>« Puissance analytique, IA, digitalisation »</b>	<b>Techniques d'analyse</b> des données via la <b>digitalisation</b> et des <b>équipements spécifiques.</b> <b>Vecteur de l'ensemble des innovations</b>	Oui	Oui	Moyen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Application à la synthèse pharma. des techno. existantes dans d'autres secteurs</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Accélère le déploiement d'innov. de rupture dans les procédés</li> </ul>

# Sommaire

---

## *Annexes*

### *Synthèse des études*

*Le constat*

*Les causes des vulnérabilités*

*Les propositions*

*Vulnérabilités détaillées par segment*

*Détail des mesures proposées*

# L'ensemble des études analysées fait apparaître les mêmes constats, causes et propositions pour rendre l'industrie pharmaceutique européenne plus résiliente

Catégorie	Description
<b>1</b> Constat	<ul style="list-style-type: none"><li>• Le <b>marché pharmaceutique</b> mondial devrait croître à un <b>rythme soutenu</b>, tiré géographiquement par les <b>USA, la Chine</b>, thérapeutiquement par l'<b>oncologie/pneumologie</b> et technologiquement par les <b>biomédicaments</b></li><li>• Une partie de la production des molécules s'est déplacée depuis les années 2000 vers l'Asie, où des acteurs historiquement spécialisés sur des molécules anciennes à grand volumes sont devenus des concurrents des productions européennes pour les nouvelles molécules</li><li>• Cette situation <b>menace la souveraineté 'sanitaire' européenne</b> comme on a pu le constater lors de la crise COVID</li></ul>
<b>2</b> Causes	<ul style="list-style-type: none"><li>• La <b>différence de coûts d'investissement et d'exploitation</b> entre l'Europe et l'Asie est <b>difficilement répercutée sur les prix</b>, dans le cadre des procédures actuelles d'<b>encadrement</b></li><li>• Par ailleurs, l'<b>engagement européen vis-à-vis de l'environnement, de la santé et de la sécurité</b> implique l'application de <b>normes complexes et coûteuses aux molécules produites en Europe</b>, qui ne sont <b>pas appliquées à celles produites hors d'Europe</b></li><li>• Du fait du différentiel de coût, <b>la production des molécules plus ancienne est progressivement destinée à être déplacée vers des pays à bas coûts</b>, quel que soit son caractère thérapeutique ou stratégique</li><li>• La <b>spécialisation des sous-traitants</b> sur une seule étape de synthèse ou de mise sous forme pharmaceutique augmente le risque de rupture</li></ul>
<b>3</b> Propositions	<ul style="list-style-type: none"><li>• La <b>transparence de la chaîne de valeur</b> pourrait être <b>améliorée</b> pour mieux <b>identifier les vulnérabilités</b> et augmenter la <b>coopération des acteurs</b></li><li>• La <b>soutenabilité économique</b> de la production en Europe <b>pourrait être renforcée</b>. Cela pourrait passer par des mesures liées aux <b>appels d'offres, aux prix et à la fiscalité</b></li><li>• Les <b>contraintes HSE</b>, importantes pour la soutenabilité industrielle à long terme, pourraient <b>être harmonisées pour l'ensemble des produits, quel que soit leur origine</b> via des moyens <b>réglementaires ou fiscaux</b></li><li>• <b>L'innovation est nécessaire pour rendre les productions européennes soutenables</b> à terme</li></ul>

# Sommaire

---

## *Annexes*

### **Synthèse des études**

#### *Le constat*

#### *Les causes des vulnérabilités*

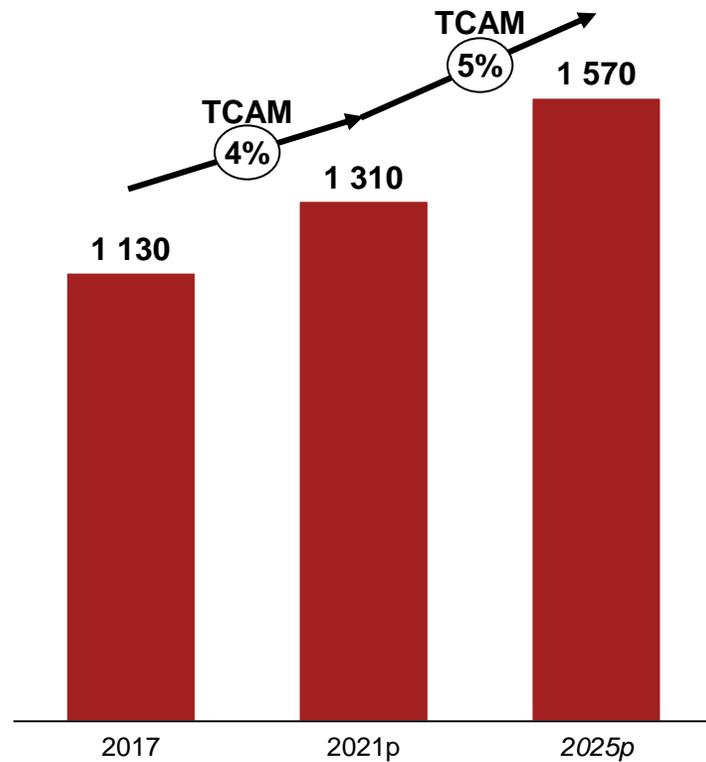
#### *Les propositions*

#### *Vulnérabilités détaillées par segment*

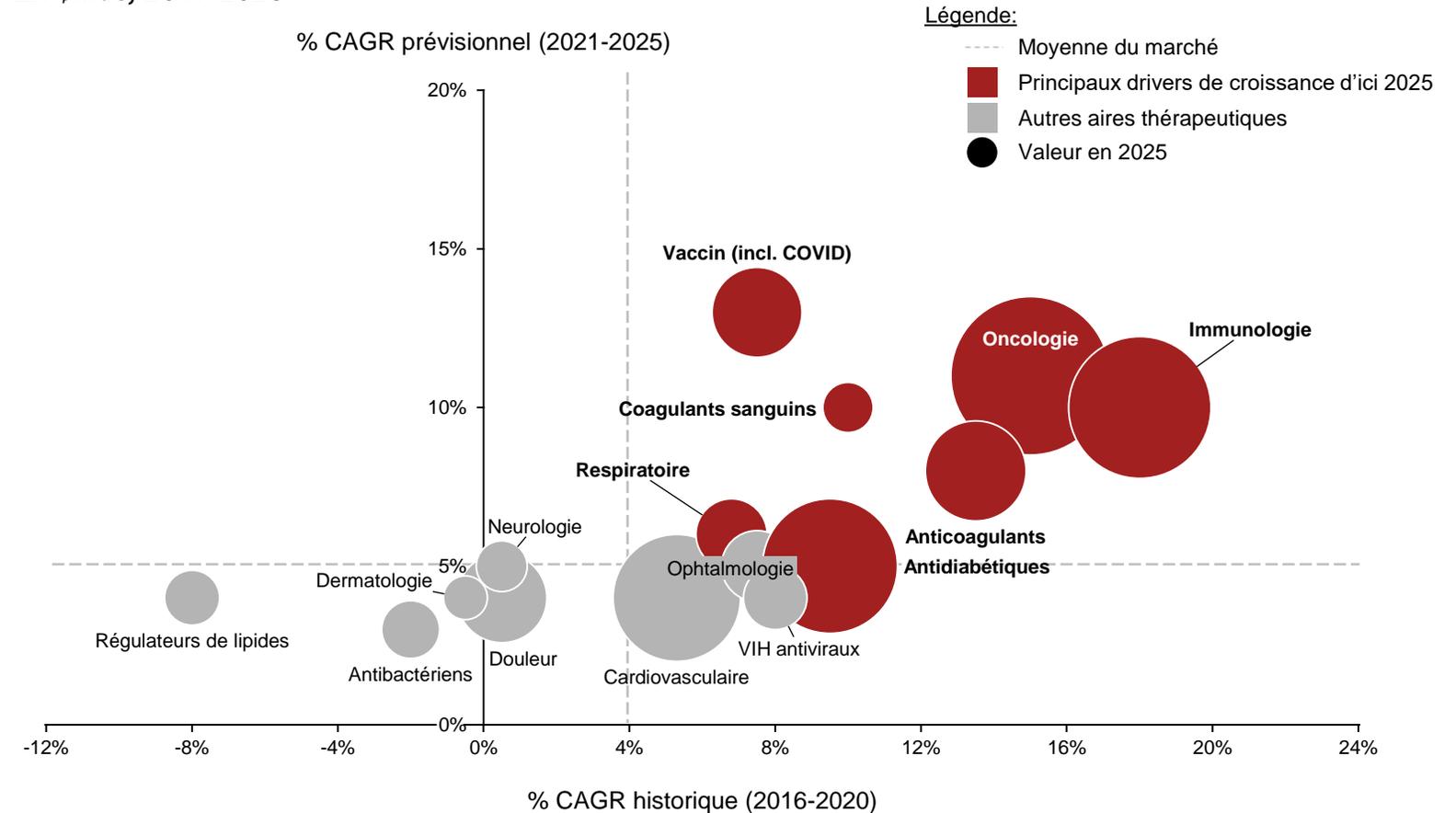
#### *Détail des mesures proposées*

# Le marché pharmaceutique mondial devrait croître annuellement de 4% d'ici 2025, tiré principalement par 7 aires thérapeutiques majeures

**Dépenses pharmaceutiques mondiales**  
En \$Mds, 2017-2025



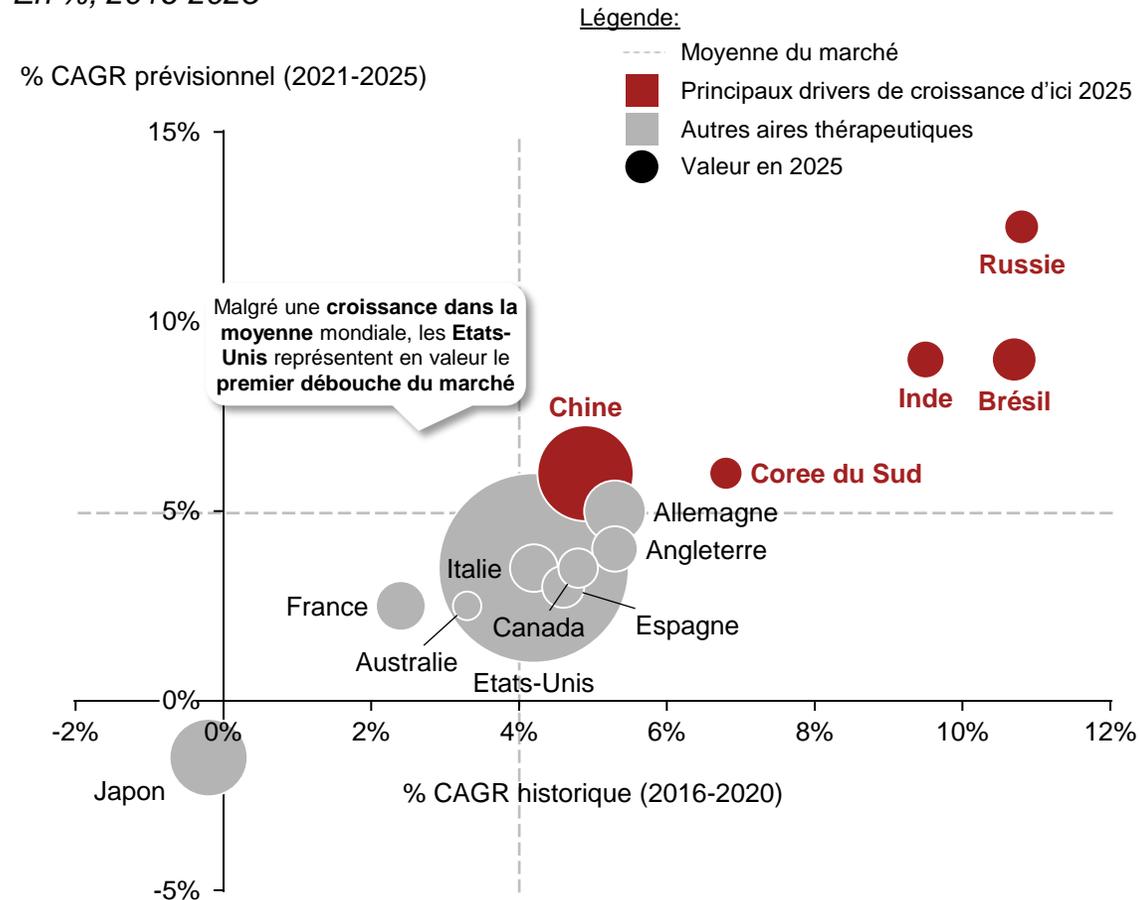
**Croissance des dépenses par aires thérapeutiques**  
En \$Mds, 2017-2025



# Les Etats-Unis et la Chine devraient constituer les principaux débouchés pour les laboratoires pharmaceutiques

## Dépenses pharmaceutiques par géographie

En %, 2016-2025

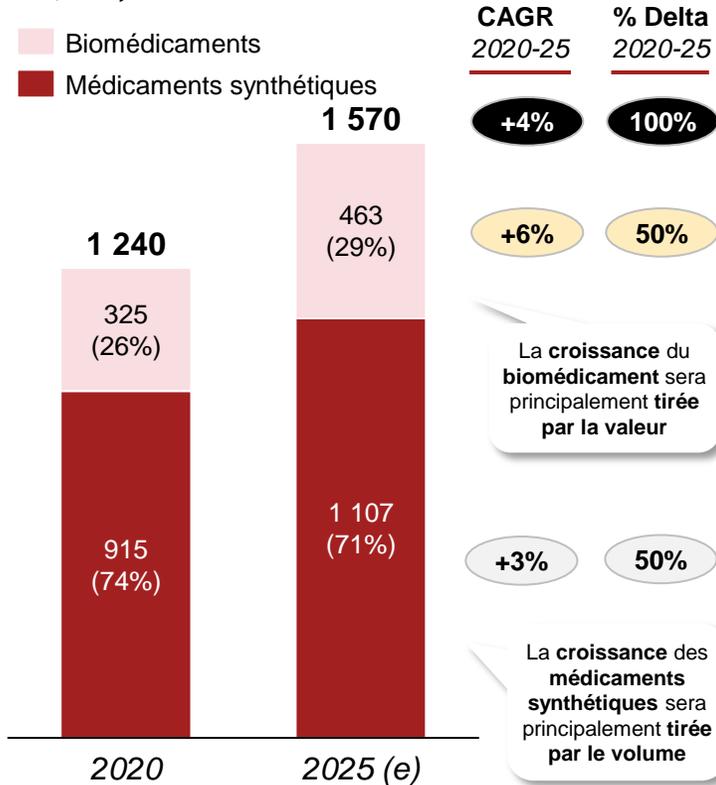


Géographie	Dynamique	Drivers
	 Croissance forte	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Croissance forte des marques originales et des génériques</li> <li>+ Mises à jours plus fréquentes de la liste nationale des médicament remboursés</li> <li>+ Volume de patientèle vieillissante en croissance</li> </ul>
	 Décroissance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Système de fixation des prix national avec une baisse obligatoire tous les deux ans</li> <li>- Population totale en baisse</li> </ul>
	 Croissance modérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Adoption de nouveaux produits aux prix non régulés</li> <li>- Pertes d'exclusivité et concurrence des biosimilaires entraînant des baisses de marge</li> </ul>
	 Croissance modérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Entrée de nouveaux acteurs et de nouvelles marques sur le marché</li> <li>- Rythme d'innovation ralenti par la pandémie</li> </ul>

# Les biomédicaments porteront 50% de cette croissance, en particulier en valeur et dans les pays développés, d'où un positionnement nécessaire

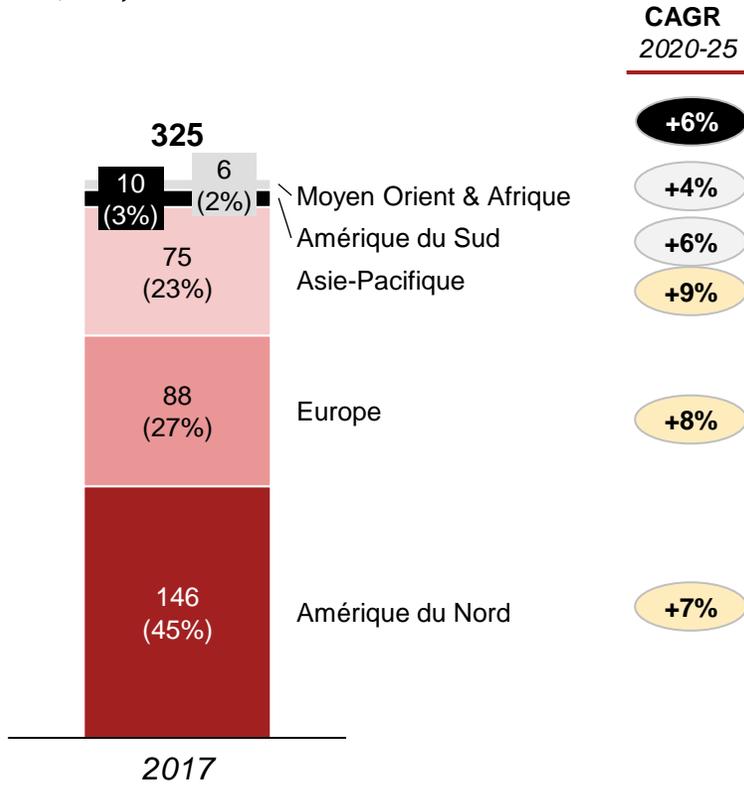
## Les biomédicaments devraient représenter 50% de la croissance du marché à horizon 2025

Dépenses pharmaceutiques mondiales  
En \$Mds, 2017-2025



## Les pays développés devraient contribuer fortement à la croissance du marché

Dépenses en biomédicaments par géographie  
En \$Mds, 2020



## L'intérêt thérapeutiques des biomédicaments pousse la R&D et les nouvelles molécules

*Drivers thérapeutiques*

L'utilisation de biomédicaments devrait augmenter car :

- Ils permettent de trouver des **traitements contre des maladies incurables** (ex : maladies auto-immunes)
- Ils ont des **effets secondaires limités** comparativement médicaments chimiques ou autres traitements invasifs

En particulier, **les applications oncologiques (21% du marché) devraient continuer à tirer la croissance** à horizon 2025

*Drivers volumétriques*

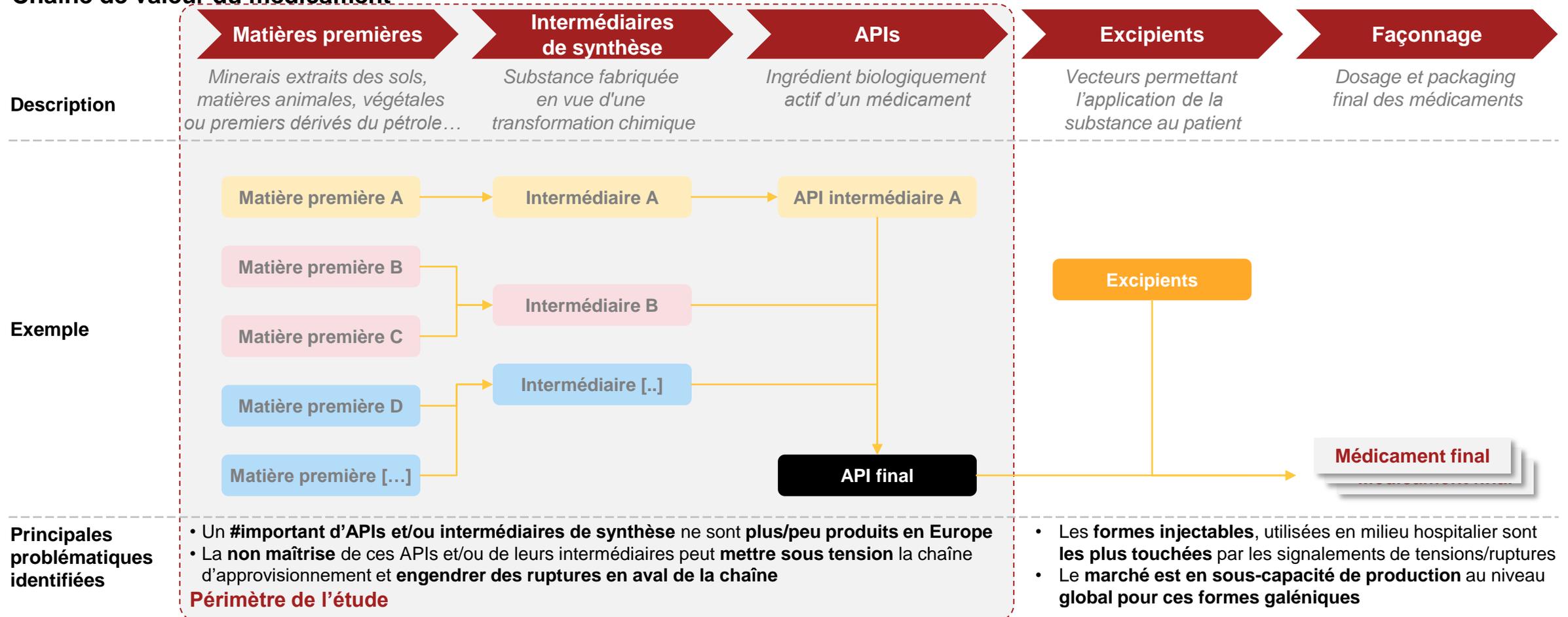
Le nombre de **nouveaux biomédicaments découverts et approuvés** sur le marché devrait **augmenter et porter la croissance** :

- **~40% des budgets R&D** des laboratoires pharma. devraient être en moyenne **consacrés aux biomédicaments** (vs. 15% début 2000)
- **~35 nouveaux biomédicaments** sont approuvés par la FDA en moyenne sur les 5 dernières années vs. **~20** sur la période précédente. Cette tendance devrait se confirmer sur les 5 prochaines années

**Le nombre de biosimilaires** approuvés devrait porter la **croissance, principalement en Europe** (réglementation plus permissive)

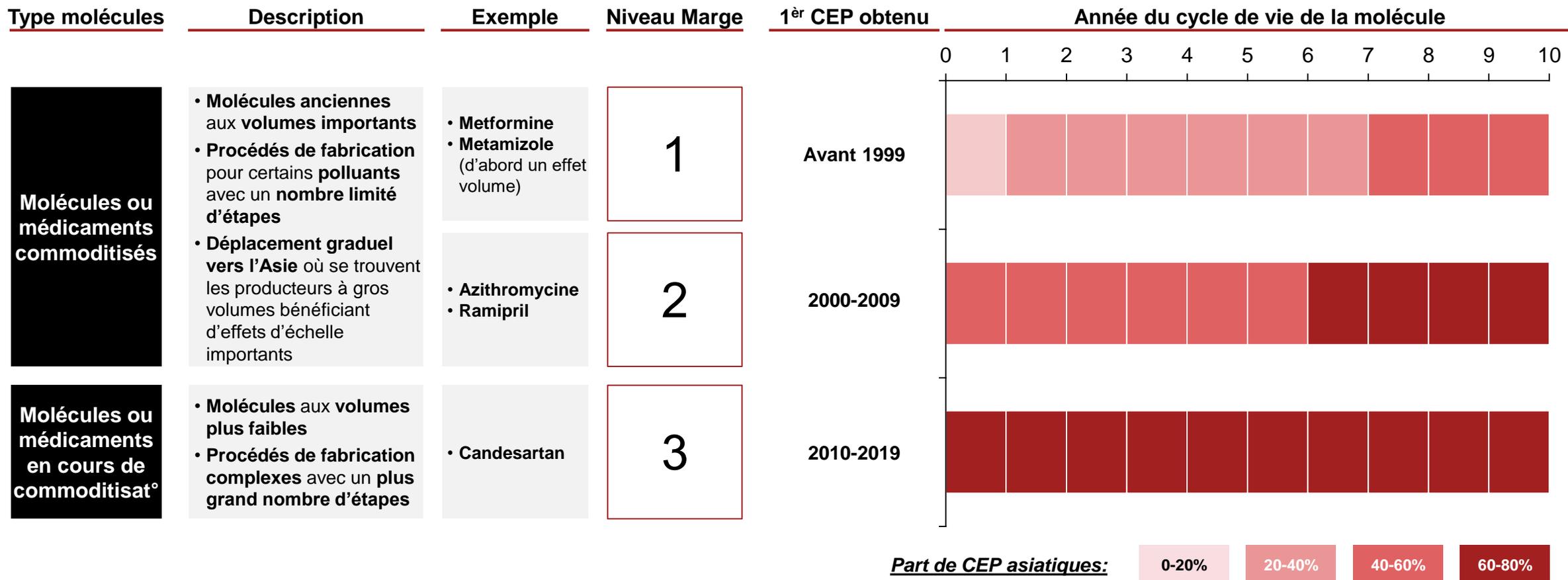
# Pour assurer une réponse à cette demande croissante, une chaîne complexe mondialisée de sous-composants est nécessaire pour la production des médicaments

## Chaîne de valeur du médicament



# Or, la production Européenne est challengée sur toute cette chaîne, de plus en plus sur des produits contemporains

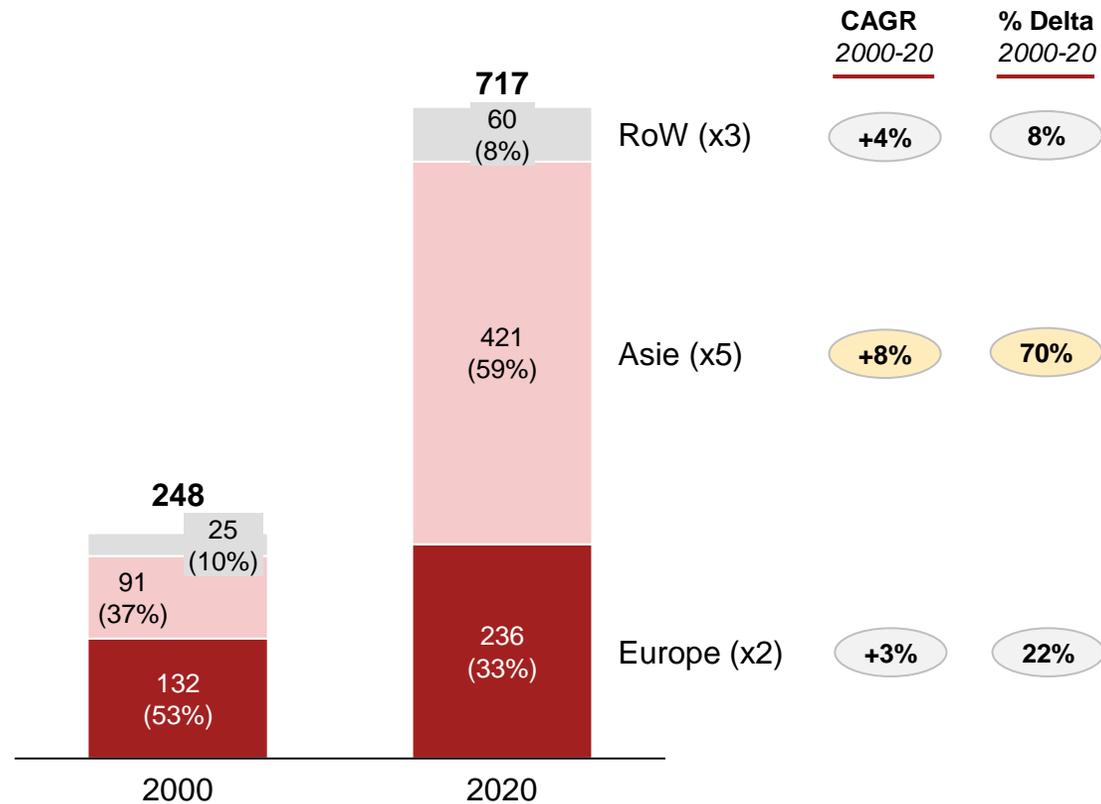
## Proportion de fabricants asiatiques possédant des APIs en procédure CEP



# Une partie de la production d'APIs s'est progressivement déplacée vers l'Asie où les fabricants sont spécialisés sur des productions ayant des volumes élevés et marges plus faibles

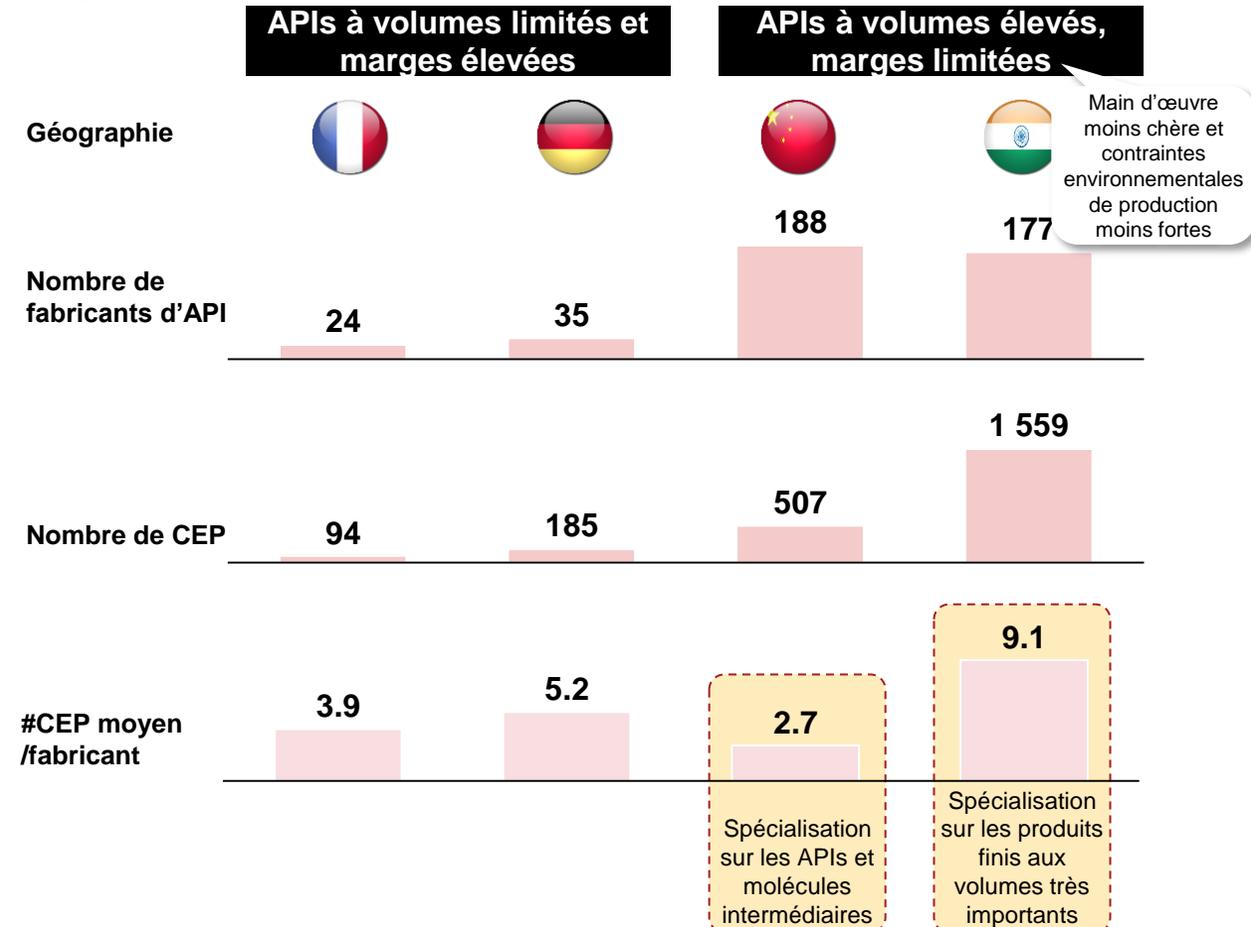
## Répartition des fabricants d'API dans le monde

En #Fabricants, 2000-2020



## Benchmark des fabricants d'API et CEP par région

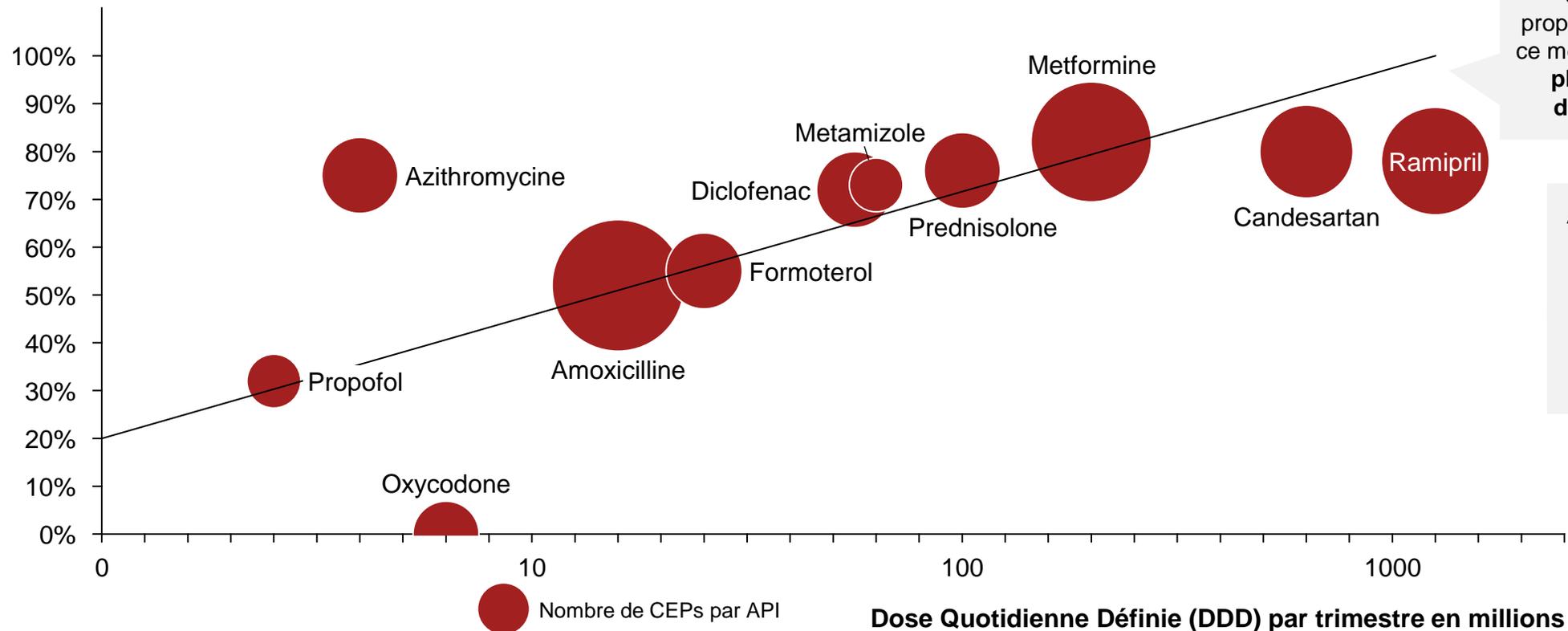
2020



# La part des CEPs asiatiques tend à croître à mesure que les doses quotidiennes définies des molécules sont importantes

Doses quotidiennes définies par rapport à la proportion de CEPs asiatiques sur une sélection d'APIs  
2020

## Proportion de CEPs asiatiques



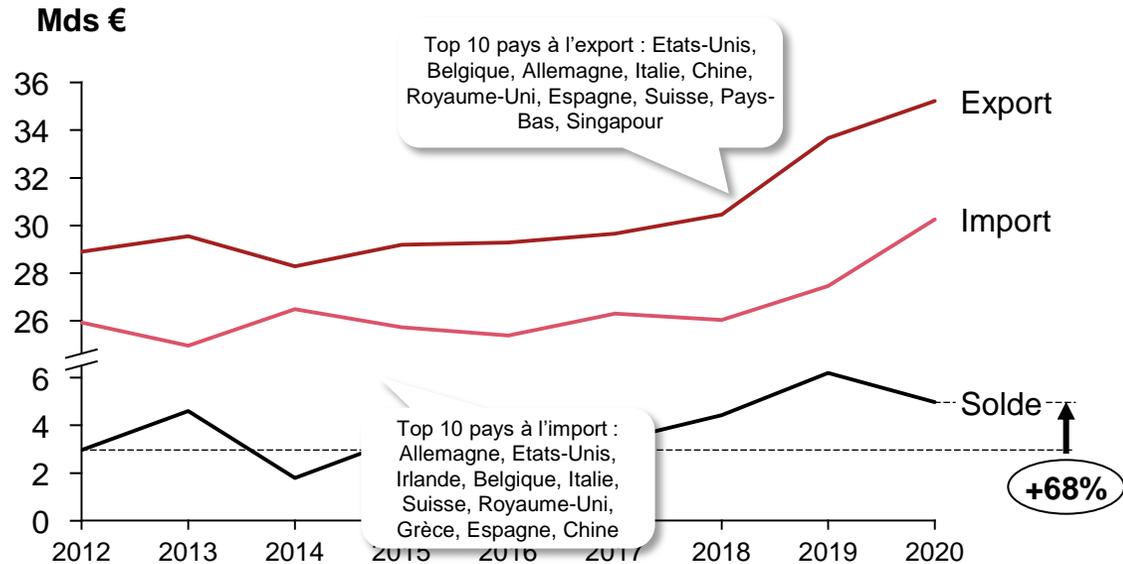
Plus la dose quotidienne définie d'un API est élevée, plus la proportion de CEPs asiatiques pour ce même API augmente : **les APIs à plus haut volume sont donc davantage produits en Asie**

Au sein de l'Asie, on observe la même corrélation entre les hauts volumes et les CEPs produits en Inde : **l'Inde est donc le principal producteur asiatique d'APIs à haut volume**

# Cette concurrence impacte les acteurs français, leur VA se dégradant du fait d'un potentiel portefeuille de produits matures ou d'un pouvoir de négociation plus fort des fournisseurs

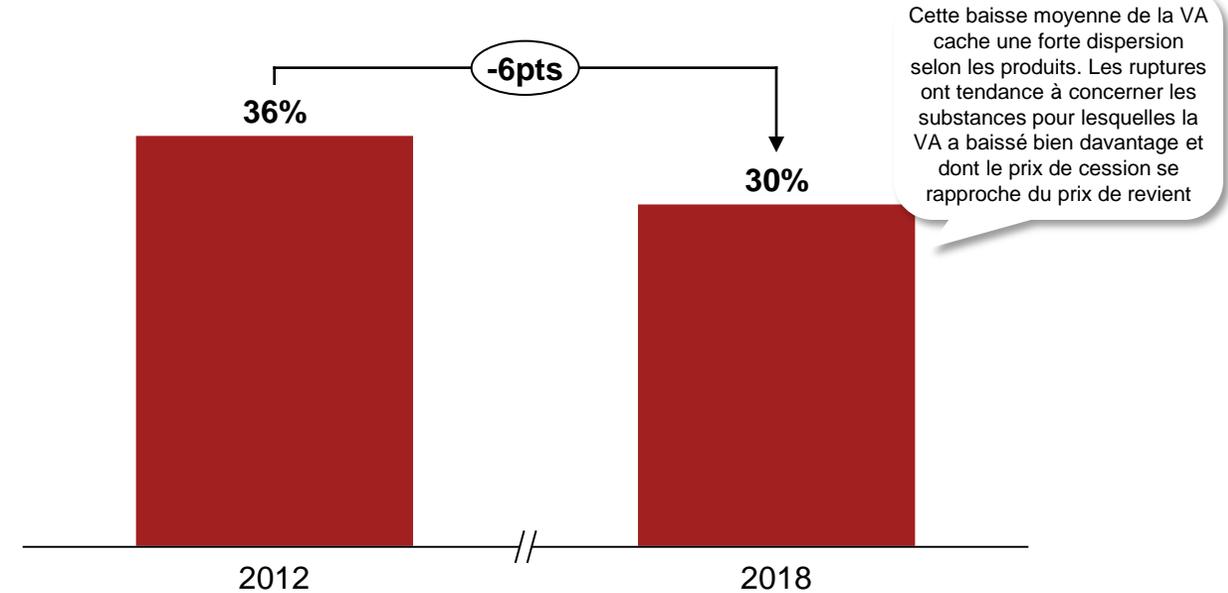
## Solde commercial de l'industrie pharmaceutique

En Mds€, 2012-2020, France



## Part de la VA dans la production de l'industrie pharmaceutique

En %, 2012-2018, France



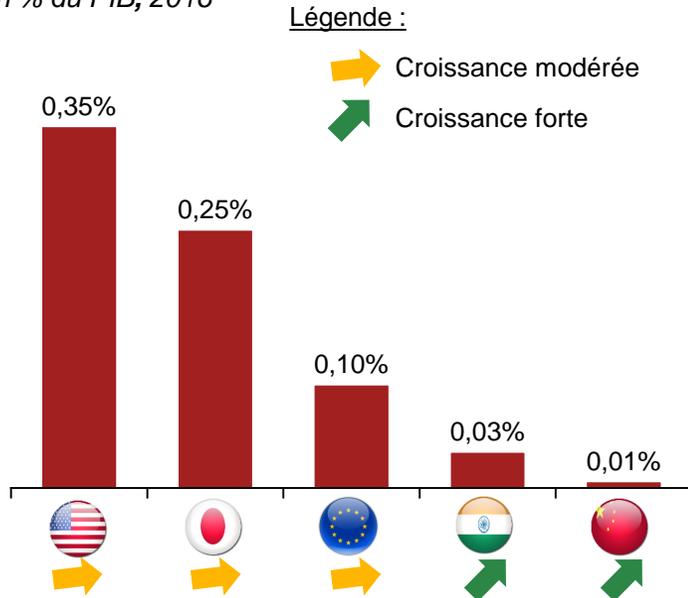
### La valeur ajoutée pharmaceutique française se dégrade, témoignant de possibles difficultés de positionnement et d'approvisionnement :

- Les laboratoires français **sont plus compétitifs à l'international** comme en témoigne la hausse des exportations et du solde commercial depuis 2012
- La **valeur ajoutée pharmaceutique se dégrade**, résultant soit d'une **pression à la baisse sur les prix internationaux** ou d'une **augmentation des consommations intermédiaires**
- La **pression à la baisse sur les prix** peut s'expliquer par un **portefeuille important de médicaments en cours de commoditisation** et par **l'entrée sur le marché des producteurs asiatiques** à fort volume et bénéficiant d'effets d'échelle significatifs, d'où un **déplacement graduel des volumes vers l'Asie**
- Le déplacement vers l'Asie est **accentué par une main d'œuvre moins chère** et de **contraintes de production** (notamment sécurité / environnement) **moins élevées**
- La hausse des consommations intermédiaires peut s'expliquer par un **pouvoir de négociations plus fort des fournisseurs de produits intermédiaires et d'APIs**

# Il en résulte une compétitivité qui se dégrade, des signalements de tensions qui se multiplient et une souveraineté mise à mal lors de crises

## La compétitivité européenne est mise à mal par les US, le Japon, l'Inde et la Chine

Dépenses de R&D pharmaceutique – secteur privé  
En % du PIB, 2016

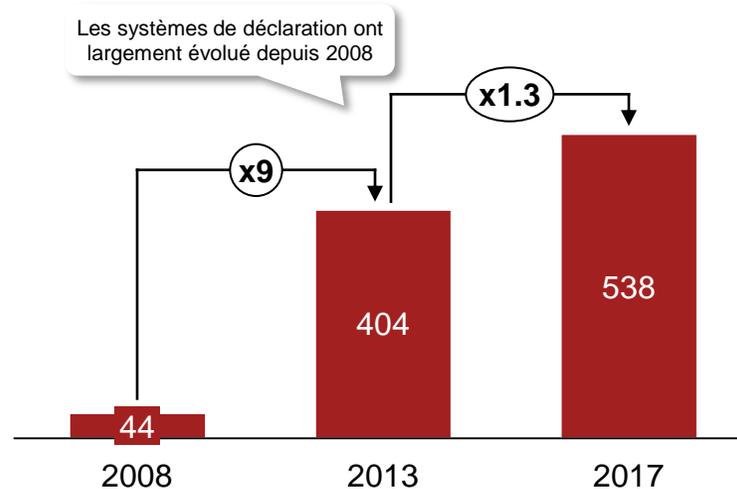


L'Europe est prise en étau entre :

- Des **pays développés** investissant jusqu'à **3x plus** en R&D, **creusant l'écart de compétitivité**
- Des **pays en voie de développement** avec un **rythme d'innovation accéléré**, réduisant leur **écart de compétitivité**

## Les signalements de rupture sont x12 depuis 2008, principalement sur les injectables

Signalements de ruptures et/ou tensions sur MiTM  
En #signalements, France, 2008-2017



- Les signalements de ruptures sont **x12 en 10 ans**
- Les **injectables en milieu hospitalier** sont les plus touchés par ces vulnérabilités
- Les **pb. de flexibilité, de capacité de production** et de **fluctuations imprévues expliquent 48%** des ruptures en 2017 vs. 34% en 2013

## Ces vulnérabilités provoquent un manque de souveraineté révélée en temps de crise

### Moindre pouvoir de négociation vs. laboratoires

Faute de capacité de production locale suffisante, **l'Union Européenne doit se tourner vers des laboratoires étrangers pour répondre à ses besoins en temps de crise**, ce qui l'expose aux aléas des lois du marché

→ ex. AstraZeneca fournissant le Royaume-Uni avant l'UE lors de la crise du Covid-19 à cause d'une clause préférentielle dans un contrat

### Moindre pouvoir de négociation vs. Etats

En cas de crise, les pays possédant un fort tissu industriel pharmaceutique local ont tendance à concentrer la production de leurs acteurs nationaux vers le marché intérieur, **reléguant la demande étrangère comme celle de l'Union Européenne au second plan**

→ ex. la Chine et les Etats-Unis lors de la crise du Covid-19 ont pu compter sur leurs laboratoires nationaux pour répondre à la totalité de leur demande intérieure avant de commencer à exporter des doses

# Sommaire

---

## *Annexes*

### **Synthèse des études**

#### ***Le constat***

#### ***Les causes des vulnérabilités***

#### ***Les propositions***

#### ***Vulnérabilités détaillées par segment***

#### ***Détail des mesures proposées***

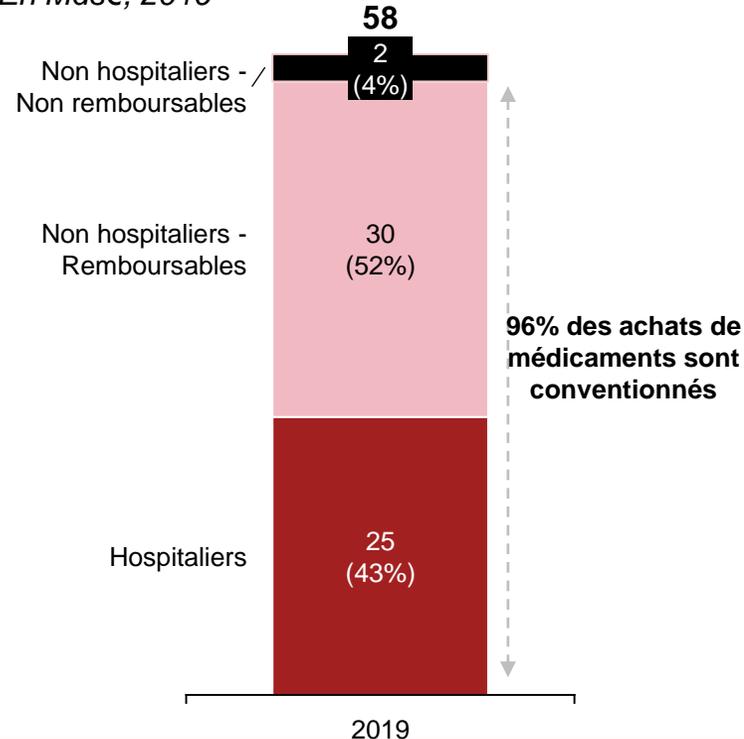
# La conjonction de nombreux facteurs explique cette situation

Catégorie	Description
 Dynamique de la Demande	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Le prix est souvent le principal critère</b> de choix des appels d'offres (à défaut de prendre en compte un concept de TCO prenant en compte des critères de sécurisation, d'innovation, d'environnement). Cela tend à <b>favoriser les fournisseurs fournisseurs produisant ou sous-traitant dans des pays à bas coûts</b></li><li>• La <b>planification de la demande hospitalière est parfois « instable »</b> rendant la <b>planification industrielle complexe</b> (surtout au vu des lead-time importants dans l'industrie) ce qui a pour impact la mise à <b>l'arrêt de certaines chaînes de production</b></li></ul>
 Coût de production	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les <b>coûts d'exploitation</b> d'une usine en Europe peuvent être <b>jusqu'à 40% plus importants qu'en Asie</b>, rendant <b>l'équation économique plus tendue</b> pour les laboratoires en place, surtout au vu de la <b>baisse programmée des prix</b></li><li>• <b>L'engagement sociétal et environnemental européen</b> implique des coûts supplémentaires pour les molécules produites en Europe pouvant atteindre <b>30% du montant du CAPEX</b> global d'une usine, que l'on ne retrouve pas chez certains <b>acteurs non européens</b></li></ul>
 Dynamique de l'offre	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Les laboratoires européens verticalement intégrés</b> poussent donc la <b>production de leurs APIs concurrencés</b>, en particulier les moins rentables (souvent APIs génériques ou en cours de commoditisation), <b>vers des sous-traitants</b></li><li>• Les <b>sous-traitants ayant eux-mêmes du mal à rester compétitifs</b> poussent une délocalisation de <b>ces productions sur le sol européen</b></li></ul>
 Réglementation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les <b>processus de certification</b> sont souvent <b>longs et peu flexibles</b></li><li>• Des <b>normes HSE contraignantes</b> s'appliquent aux <b>produits fabriqués en Europe</b> mais pas ceux vendus sur le sol européen, créant un <b>désavantage à la production locale des molécules</b></li></ul>
 Stratégie industrielle	<ul style="list-style-type: none"><li>• Contrairement à d'autres pays/régions du monde, <b>l'Union Européenne ne dispose que depuis 2021 d'une stratégie pharmaceutique globale</b></li><li>• Une <b>direction globale spécifiant les aires thérapeutiques</b> (en particulier biomédicaments, oncologie...) et <b>technologies est nécessaire</b> pour donner un <b>cadre clair aux acteurs du marché</b></li></ul>

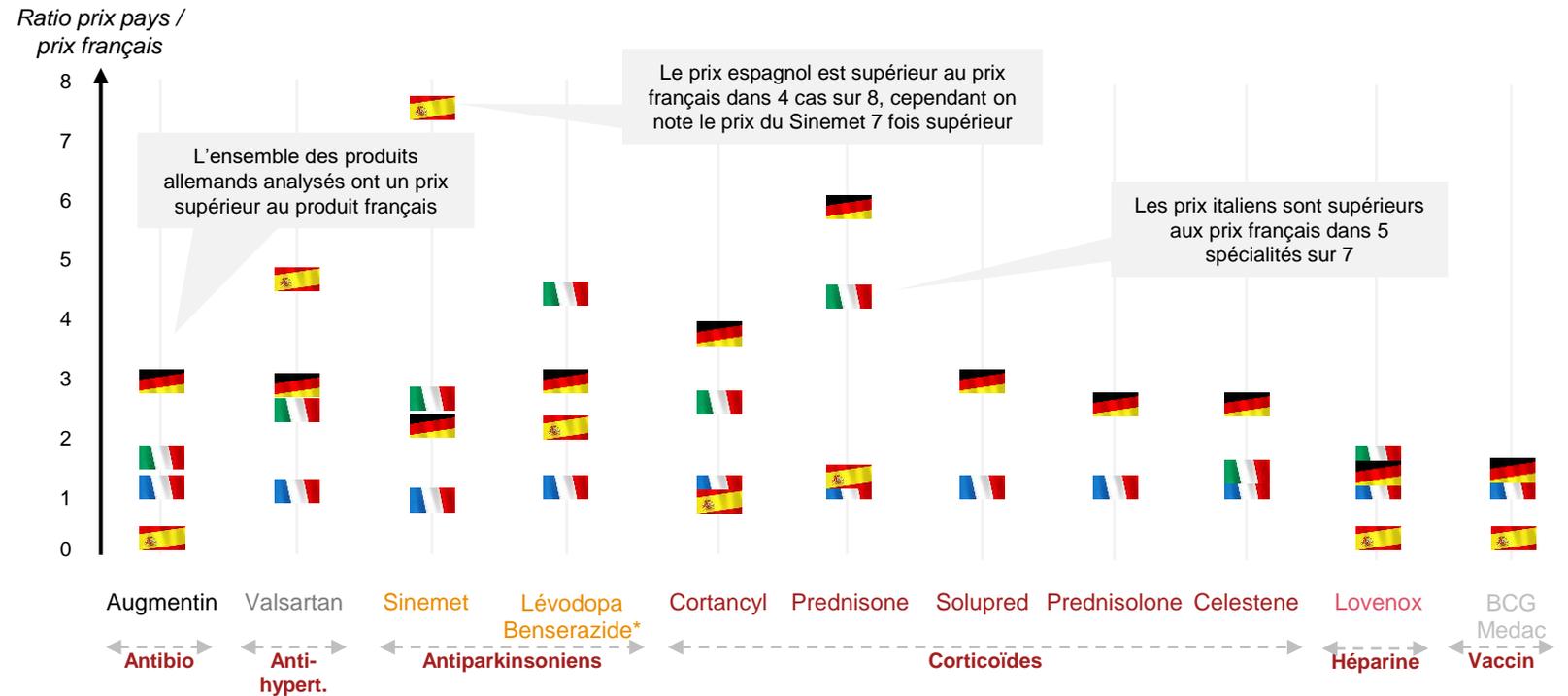
# 96% des médicaments en France sont conventionnés et sont en moyenne 2x moins chers qu'en Europe, favorisant la commoditisation

## Dépenses en médicaments – France

En Mds€, 2019



## Comparaison des prix des médicaments sur des produits en rupture – 2019



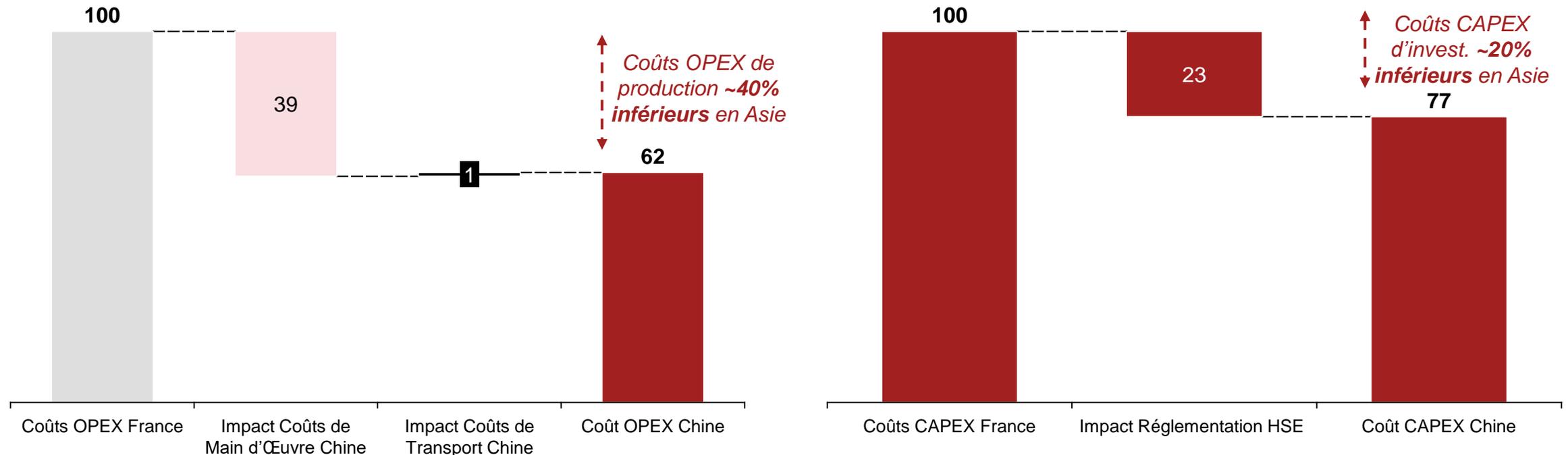
### Les faibles prix des médicaments français :

- Favorisent les producteurs d'API à gros volumes dont beaucoup se trouvent en Asie (notamment en Inde), disposant de coûts de main d'œuvre plus faibles et de normes environnementales moins contraignantes
- Pèsent sur les marges du secteur pharmaceutique français, rendant l'activité des entreprises actuelles peu soutenable et dissuadant les nouveaux entrants
- Compliquent l'intégration coûteuse des normes HSE, favorisant les producteurs hors UE qui ont tendance à moins les respecter

# Les coûts d'investissement et d'exploitation de principes actifs sont 20-40% inférieurs en Asie, y favorisant le déplacement des capacités de production

## Business case d'une production pharmaceutique d'API en France vs. Chine

Base 100 = Coûts français, 2020



### Hypothèses:

- **Productivité égale** entre les travailleurs français et chinois
- Structure de coûts : **50% de coût de main d'œuvre** et 10% de coût de transport
- **Salaires** chargés **4,5x plus élevés** en France qu'en Chine
- Distances parcourues **5x moins élevées**

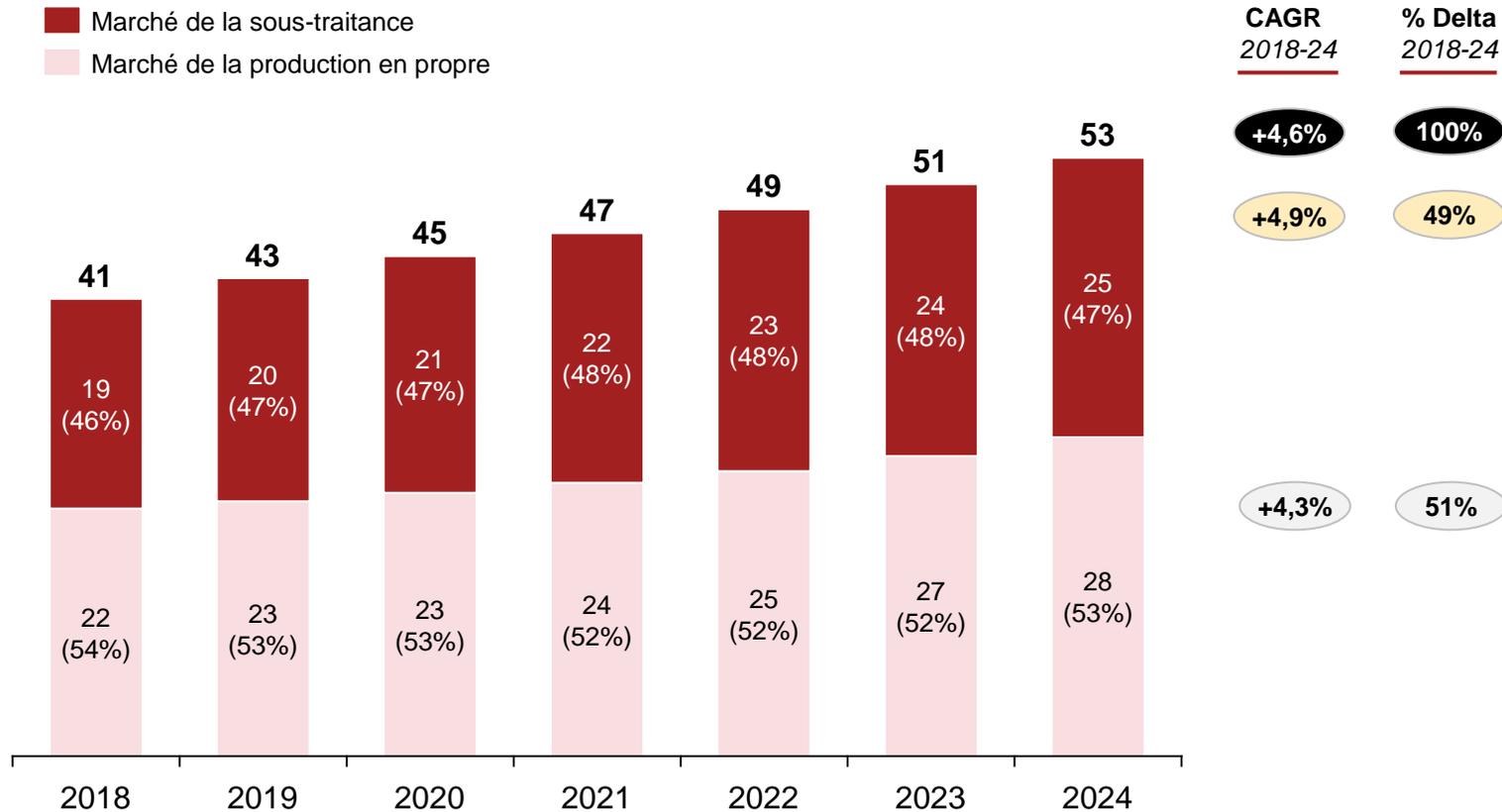
### Hypothèses:

- **Taille des outils** de production **similaire** entre France et Chine
- **Technologies** de production **similaires** entre France et Chine
- **20-30% de coûts HSE et Opex supplémentaires** (coûts de traitement, STEP...) en raison des réglementations environnementales européennes

# Le recours croissant à la sous-traitance d'APIs précipite le déplacement des producteurs vers d'autres géographies pour gagner en compétitivité

## Marché européen de principes actifs

En \$Mds, 2018-2024



### Les prix bas, le coût et la complexité de la chaîne de production alimentent le recours aux sous-traitants

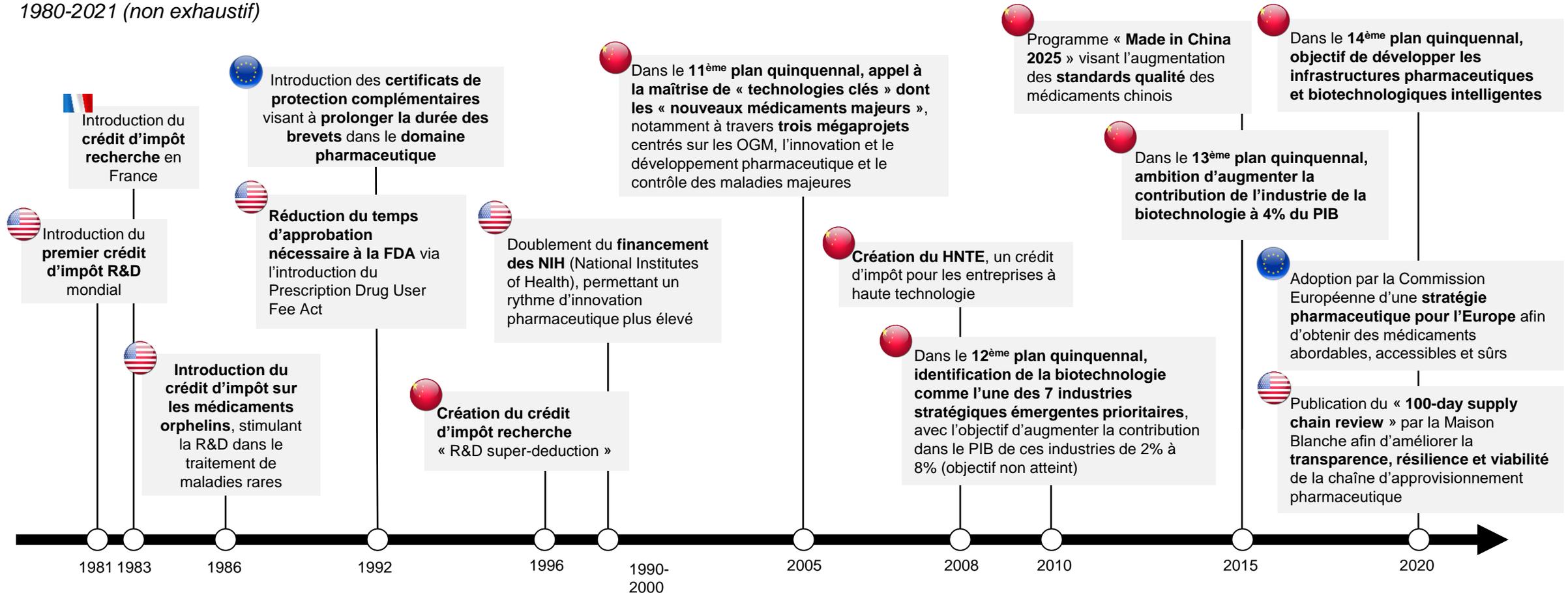
1. **La complexification des opérations pharmaceutiques, et notamment de R&D**, encourage les sous-traitants à proposer des services à valeur ajoutée croissante, faisant d'eux de véritables partenaires stratégiques (CDMOs)
2. **Les prix bas des marchés européens** rendent nécessaire l'optimisation des coûts, encourageant le recours à la sous-traitance
3. **Les coûts de production et les contraintes** notamment **environnementales** ne permettent pas la **soutenabilité économique** de ces productions en Europe

### Le transfert croissant de la pression sur les coûts vers l'aval entraîne un double mouvement

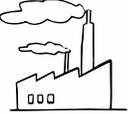
1. D'un côté, beaucoup de sous-traitants se voient contraints de **délocaliser à leur tour vers les pays émergents** (notamment l'Asie) afin de rester compétitifs
2. De l'autre, on observe un **mouvement d'expansion vers les Etats-Unis** afin de se rapprocher des marchés plus lucratifs (notamment via des stratégies d'acquisition)

# Contrairement aux Etats-Unis et à la Chine, l'Union Européenne n'avait pas de stratégie pharmaceutique claire avant fin 2020

Evénements stratégiques majeurs dans l'industrie pharmaceutique américaine, européenne et chinoise, 1980-2021 (non exhaustif)



# Or une stratégie pharmaceutique claire, cohérente et détaillée, alliant R&D, Acheteurs Publics et Producteurs est essentielle pour réussir

Catégorie	 <b>R&amp;D</b>	 <b>Financement</b>	 <b>Tissu industriel</b>
<b>Facteurs clés de succès d'un positionnement stratégique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un positionnement pharmaceutique nécessite des investissements importants en <b>R&amp;D</b></li> <li>• La <b>R&amp;D</b> doit être <b>portée par des clusters</b> composés des <b>laboratoires pharmaceutiques</b>, des <b>universités</b> et <b>financeurs</b> afin d'atteindre les meilleurs résultats de découverte</li> <li>• La <b>coordination des éléments de ces clusters est clé</b> pour la réussite</li> <li>• La <b>capacité de transformation des recherches en brevets</b> est clé pour le développement du secteur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le succès du financement en biomédicament repose sur des <b>aides publiques, des capital-investisseurs ainsi que des alliances/M&amp;A</b> en fonction du stade de développement du produit</li> <li>• Les <b>aides publiques</b> sont notamment clés pour <b>l'amorçage du processus et le financement de la recherche fondamentale</b> dans les phases précliniques</li> <li>• Les <b>capital investisseurs</b> sont nécessaires pour le <b>financement des phases 1 à 3</b> du développement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le <b>nombre important de producteurs</b> est essentiel au développement du secteur pharmaceutique</li> <li>• Le <b>tissu de PME portant cette production représente ~2/3 des forces de production</b>, la nature de l'activité rendant souvent <b>l'industrialisation complexe</b></li> <li>• La <b>capacité à mobiliser des montants de CAPEX importants</b> pour financer des lignes de production dédiées et spécifiques est clé pour la réussite du maillage industriel</li> </ul>
<b>Challenges actuels en France – focus sur les biomédicaments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les <b>montants investis en R&amp;D</b> semblent être <b>moins alloués aux biomédicaments</b> et plus aux sociétés de <b>MedTech</b> et <b>e-Santé</b></li> <li>• Le <b>nombre et la portée des clusters en France est moins importante</b> en Europe</li> <li>• La <b>transformation de la R&amp;D en brevet est relativement faible</b> du fait d'une <b>moindre coordination dans les clusters</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les <b>financements publics</b> destinés à l'amorçage de la recherche fondamentale sont <b>moins importants qu'en Allemagne et Grande-Bretagne</b>, résultant dans un <b>pipeline de produits en essais précliniques plus faible</b></li> <li>• Les sociétés de biomédicaments ont <b>plus recours au marché des capitaux</b> pour pallier au manque de capital investisseurs, impactant la durée de tolérance des phases de recherche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le <b>nombre de sites de production dédiés</b> aux biomédicaments est <b>relativement faible, employant ~10k personnes</b></li> <li>• Les <b>structures</b> censées porter les CAPEX pour la création de lignes de production <b>sont principalement des PME (+80%)</b>, soit plus de petites structures que les partenaires Européens</li> </ul>

**Les 3 piliers doivent être actionnés en même temps pour arriver à atteindre une stratégie réussie au niveau national/régional**

# Sommaire

---

## *Annexes*

### **Synthèse des études**

*Le constat*

*Les causes des vulnérabilités*

*Les propositions*

*Vulnérabilités détaillées par segment*

*Détail des mesures proposées*

# L'amélioration de la transparence sur la chaîne et une revue des AO en particulier hospitaliers favoriseraient la production européenne

Catégorie	Type	Mesures potentielles
Pénurie	Transparence	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Catégorisation plus stricte</b> des médicaments d'importance sanitaire et stratégique (MISS)</li> <li>• <b>Définition claire des critères d'identification</b> des précurseurs et des API critiques/stratégiques, <b>communs aux pays de l'UE</b></li> <li>• <b>Etablissement de la cartographie des sites</b> de production des matières premières</li> <li>• <b>Surveillance de la couverture des besoins</b> des MITMs à haut risque</li> <li>• <b>Obligation d'enregistrement</b> des fournisseurs de matières premières qui approvisionnent le marché européen dans la base de données EUDRA-GMDP de l'EMA</li> <li>• Mise en place de procédures d'enregistrement accélérées pour les produits en pénurie et allègement de certains requis</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Optimisation des échanges</b> entre industriels, autorités et professionnels de la santé <b>en assurant la transparence sur l'état des stocks</b> (base de données centralisée sur la répartition des stocks des MISS) et réorganisation de la diffusion des informations auprès des usagers à travers une « Vigie médicament »</li> <li>• <b>Amélioration de l'accès public</b> aux données de chaîne de valeur (ex: possibilité du marquage d'origine...)</li> </ul>
Demande	Soutenabilité économique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoriser des critères de sécurité d'approvisionnement, d'innovation et d'environnement aux AOs de médicaments</li> <li>• Engagement sur les volumes de médicaments</li> <li>• Optimisation du cadencement des AOs de produits de santé, notamment entre opérateurs nationaux et régionaux, et adoption de l'aspect multi-attributaire</li> <li>• Fixation d'un délai de réponse minimum à 3 mois pour les offreurs afin d'assurer une compatibilité avec les délais d'organisation et de gestion des entreprises</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitation de la baisse des prix des médicaments, en particulier pour ceux en cours de « commoditisation »</li> <li>• Fixation d'un prix plancher pour les médicaments dont l'approvisionnement européen n'est plus assuré</li> </ul>
Offre	Prix	
	Stock pilling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Constitution d'un stock de sécurité centralisé pour les médicaments les plus indispensables</li> </ul>
Techno.	Soutenabilité économique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soutien à l'installation</b> et au <b>maintien sur le territoire européen de laboratoires pharmaceutiques</b> via des <b>incitations fiscales et réglementaires</b></li> <li>• Pérennisation et élargissement du suramortissement des investissements productifs pour les APIs et médicaments</li> </ul>
		Aide à l'invest.

# Aussi, des mesures promouvant l'application des normes environnementales à tous les acteurs pourraient être bénéfiques

Catégorie	Type	Mesures potentielles
Offre Soutenabilité HSE	Législation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Harmonisation de l'application des normes environnementales à tous les produits vendus sur le sol européen</li><li>• <b>Systematisation et harmonisation</b> des contrôles au sein et en dehors de l'UE</li><li>• Elaboration d'un référentiel comprenant une série de critères et d'exigences liés à l'économie circulaire et à la décarbonation des entreprises du secteur</li></ul>
	Fiscalité	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Création d'une déduction pour la mise à niveau environnementale des sites industriels</b></li></ul>
	Aide à l'invest.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Soutien à l'investissement dans des outils productifs avec des normes environnementales élevées</li></ul>

# Sommaire

---

## *Annexes*

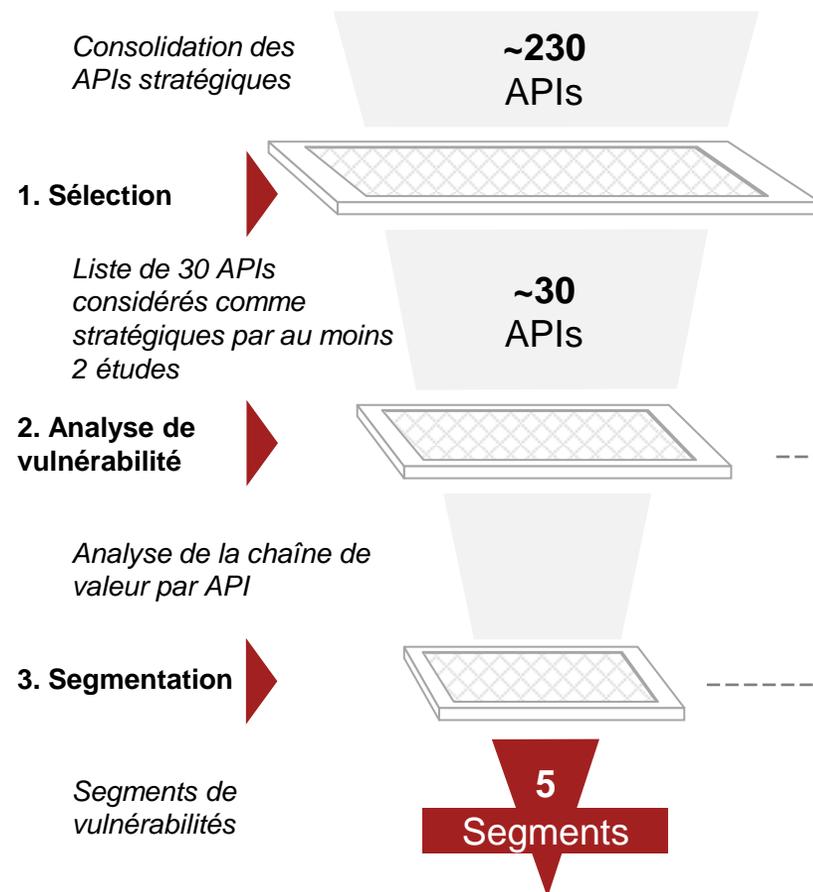
*Synthèse des études*

*Vulnérabilités détaillées par segment*

*Détail des mesures proposées*

# Nous avons suivi une méthode en 3 étapes pour déterminer les vulnérabilités dans la chaîne d'approvisionnement des APIs

## Méthodologie de segmentation suivie



Constitution d'une liste de **~230 molécules** considérées par **5 études** comme **stratégiques**. Ces études ont un **périmètre d'analyse commun** (les APIs) mais utilisent des **sources et critères différents** parmi lesquels :

- Critères quantitatifs : volumes consommés, %fournisseurs hors UE, concentration fournisseur
- Critères qualitatifs : liste médicaments essentiels, #ruptures
- Sources : OMS, ANSM, BFARM, UE, EDQM, Qyobo, PharmaOffer, Douanes, Données Achats

Sélection des **APIs redondants**, ayant été identifiés par au moins 2 études différentes comme étant stratégiques par les 5 études sélectionnées :

- **~30 APIs**
- **~20 classes thérapeutiques**

Pour chaque API sélectionné, **réalisation de ~20 entretiens** traitant des vulnérabilités sur la chaîne de valeur avec des **experts issus du secteur** :

- **Privé** (ex: fabricants APIs)
- **Public** (ex: Commission Européenne)

**Segmentation des APIs par type de vulnérabilités identifiées** sur la base des :

- Entretiens experts réalisés
- Etudes synthétisées

# Les 5 études ayant permis la sélection des APIs ont un périmètre commun mais des critères et sources hétérogènes

## Données disponibles par étude source

Etude	Scope d'analyse	#Prioritaires	Critères de sélection		Sources
<b>Sanofi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>APIs</li> </ul>	145	<u>Qualitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Présence sur liste de médicaments essentiels de l'OMS et de l'Europe</li> <li>Ajout médicaments en ruptures récentes (FR/GR)</li> </ul> <u>Quantitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ajout des médicaments les plus consommés (EU)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>OMS</li> <li>ANSM</li> <li>BFARM</li> <li>EU</li> </ul>
<b>ProGenerika</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>APIs</li> </ul>	21	<u>Quantitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Part de la production Asiatique (Chine + Inde) pour ces APIs</li> <li>Demande Européenne estimée pour ces APIs</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Edqm</li> <li>Qyobo</li> <li>PharmaOffer</li> </ul>
<b>IQVIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>APIs</li> </ul>	23	<u>Qualitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aires thérapeutiques majeures</li> </ul> <u>Quantitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dépendance hors UE par API répondant à ces aires thérapeutiques</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Interviews experts</li> </ul>
<b>DGE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Matières 1<sup>ères</sup></li> <li>Pdts. Synthèse</li> <li>APIs</li> <li>Produits finis</li> <li>Dispositifs médicaux</li> </ul>	54	<u>Quantitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Volume d'importations</li> <li>Part des importations hors UE</li> <li>Concentration fournisseur</li> </ul>	<u>Qualitatifs:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niveau d'intérêt thérapeutique</li> <li>Pays de provenance du fournisseur 1 et 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Données douanières</li> </ul>
<b>G5 Santé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Matières 1<sup>ères</sup></li> <li>Pdts. Synthèse</li> <li>APIs</li> <li>Packagings</li> </ul>	36	<u>Quantitatifs :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Volume d'achats – G5 Santé</li> <li>Dépendance géographique</li> <li>Concentration fournisseur</li> </ul>	<u>Qualitatifs :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aires thérapeutiques majeures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Achats laboratoires français</li> </ul>

# Les molécules en « approvisionnement en intrants fragile » dépendent de matières et intermédiaires clés fabriqués hors d'Europe

## Détail par segment

Légende : ● Important vs. autres molécules ○ Faible

Ex. molécules	Volume conso. en Europe	Prix de l'API	Complexité production	Détail de la problématique	Leviers potentiels
Docetaxel / Paclitaxel	4	1	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produits réalisés par <b>hémisynthèse</b>, à partir de <b>feuille d'if</b></li> <li>La production de cette matière naturelle est aujourd'hui <b>quasi-exclusivement réalisée en Inde</b> avec <b>peu d'innovation de procédé possible</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prix</li> </ul>
Héparine	2	3	3	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Produit naturel</b> fait à partir d'<b>intrants porcins</b> produits presque <b>exclusivement en Chine et à Singapour</b> (malgré une <b>disponibilité en France</b> sur l'héparine porcine)</li> <li><b>Les intrants porcins sont vulnérables à diverses maladies pouvant perturber la chaîne de production</b> (ex. crise du PRRS en 2007 et de l'ASF en 2018)</li> <li>Filière biologique non synthétisée <b>malgré les efforts R&amp;D</b> déjà mis en œuvre par les laboratoires depuis plusieurs années</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visibilité sur la demande</li> <li>Innovation procédé</li> <li>Prix</li> </ul>
Macrolides (ex: Azithromycine)	4	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dérivé de l'<b>arbre de molécules de l'érythromycine</b> dont la production est réalisée aux <b>Etats-Unis et en Chine</b></li> <li>L'érythromycine sert également à <b>créer une dizaine d'autres antibiotiques</b> et bénéficie des <b>effets d'échelle en Chine</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation procédé (fermentation et voies de synthèse)</li> </ul>
Corticoïdes (ex: Prednisolone)	2	1	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>La <b>fabrication de la molécule</b> nécessite <b>30-40 étapes</b>, augmentant la probabilité d'un incident le long de la chaîne (ex. plus de 6 mois de ruptures de corticoïdes oraux en France dus à un pb. de calibrage entre les usines italiennes et françaises)</li> <li><b>7/8 intermédiaires clés</b>, issus de la fermentation et aujourd'hui produits en Chine, sont <b>communs à l'ensemble des corticoïdes</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation voies de synthèse</li> </ul>

# Les molécules en « production complexe » ont des procédés instables, réglementés, avec un grand nombre d'étapes de fabrication

## Détail par segment

Légende : ● Important vs. autres molécules ○ Faible

Ex. molécules	Volume conso. en Europe	Prix de l'API	Complexité production	Détail de la problématique	Leviers potentiels
Ibuprofène	3	1	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procédé de <b>fabrication relativement complexe</b> et <b>coûteux</b> pour lequel les <b>fabricants non européens</b> ont <b>développé une taille critique</b> et sont très compétitifs</li> <li>La <b>technologie de fabrication de l'ibuprofène</b> existe <b>peu en Europe</b>, pour une <b>molécule clé en forte demande</b> notamment comme analgésique pour le traitement des inflammations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation de procédé</li> <li>Prix</li> </ul>
Insuline			4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les <b>intrants utilisés</b> résultent de <b>procédés de fabrication biomédicale</b>, à <b>haut niveau de complexité</b> (production en continu de l'amont à l'aval)</li> <li>Les <b>CEP non européens</b> représentent <b>90% du total</b>, maîtrisant la technologie et disposant de l'échelle leur permettant d'être <b>compétitifs sur le marché</b></li> <li>Du fait de sa <b>complexité et de la compétitivité</b> des acteurs présents, cette production est <b>difficilement réalisable</b> au niveau local <b>sans introduction d'innovation de procédé</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation voies de synthèse</li> </ul>
Fludarabine	1		4	<ul style="list-style-type: none"> <li>La molécule est soumise à la <b>classification OEB-5</b>, nécessitant un <b>environnement de production dédié</b> et un <b>grand nombre d'étapes</b></li> <li>L'offre n'est pas en mesure de suivre les fluctuations de la demande du fait de la <b>rigidité de la chaîne de production</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Appels d'offres</li> </ul>
Sartans (ex : Candesartan, Losartan...)	2		4	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Procédés de fabrication actuels instables</b> menant à de nombreux cas d'<b>impuretés</b> causées par les principes et réactifs</li> <li>Les <b>ruptures résultant</b> de ces impuretés sont <b>nombreuses</b> (ex. 2018 avec le rappel mondial de lots des principaux sartans suite à une impureté dans la prod. du valsartan)</li> <li>Le <b>nombre de fabricants</b> au niveau mondial est <b>limité, aggravant la tension</b> sur cette molécule (ex. un seul site de production du valsartan au niveau mondial en 2018)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation voies de synthèse</li> <li>Prix</li> </ul>

# Les molécules avec une « Production avec polluants à traiter » impliquent des rejets et réactions chimiques dangereuses fortement encadrées en UE

## Détail par segment

Légende : ● Important vs. autres molécules ○ Faible

Ex. molécules	Volume conso. en Europe	Prix de l'API	Complexité production	Détail de la problématique	Leviers potentiels
5-FU	2	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Procédé de fabrication impliquant des techniques anciennes de fluoration dont la manipulation provoque des dangers inhérents (forte toxicité, corrosion...)</li> <li>Les rejets de la fluoration sont hautement toxiques et polluants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réglementation HSE harmonisée (hors UE)</li> <li>Innovation de procédé (production en continu)</li> <li>Prix</li> </ul>
Azathioprine				<ul style="list-style-type: none"> <li>Procédé de fabrication impliquant des potentiels de rejets importants de métabolites toxiques (ex: 6-méthylmercaptapurine), principalement réalisés en Chine aujourd'hui</li> <li>La pression environnementale augmentant, des sites en Chine ferment, créant des problématiques d'approvisionnement importantes de la molécule et une nécessaire mise à niveau technologique en Europe pour réduire l'impact environnemental</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réglementation HSE harmonisée (hors UE)</li> <li>Innovation de procédé (production en continu)</li> <li>Prix</li> </ul>
Oestrogènes				<ul style="list-style-type: none"> <li>Procédé de fabrication avec des rejets d'hormones importants</li> <li>Lorsque la molécule est réalisée hors d'Europe, les hormones sont non traitées et se retrouvent dans le système d'eau des villes en raison du manque de contraintes</li> <li>La non application des règles HSE aux produits fabriqués européens les rend plus compétitifs sur le marché</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réglementation HSE harmonisée (hors UE)</li> </ul>
Métronidazole		1	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>La fabrication est réalisée principalement en Inde, dans des bunkers de taille importante dédiés et repose sur une réaction chimique explosive</li> <li>Ces réactions explosives représentent un danger sécuritaire important non acceptable en Europe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réglementation HSE harmonisée (hors UE)</li> <li>Innovation de procédé (production continu)</li> <li>Prix</li> </ul>
Doxycycline	2			<ul style="list-style-type: none"> <li>La molécule est fabriquée via un procédé de fermentation de matières biologiques polluant et demandant un cycle long, réalisés principalement en Inde et Chine</li> <li>Ces unités de fabrication ferment pour des contingences réglementaires et l'amélioration de la prise en compte de l'environnement, conduisant à des tensions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réglementation HSE harmonisée (hors UE)</li> <li>Innovation de procédé (production continu)</li> <li>Prix</li> </ul>

# Les molécules avec un « prix faible de l'API » sont génériquées, à fort volume et faites hors d'Europe par des acteurs avec une taille critique

## Détail par segment

Légende : ● Important vs. autres molécules ○ Faible

Ex. molécules	Volume conso. en Europe	Prix de l'API	Complexité production	Détail de la problématique	Leviers potentiels
Paracétamol	4	0	2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molécule <b>fortement consommée en Europe</b> (35-40k tonnes/an) au <b>niveau de prix très faible</b> (5-10€/kg) connaissant de <b>fortes tensions d'approvisionnement</b></li> <li>La <b>production</b> est réalisée <b>principalement aux Etats-Unis en Inde et en Chine</b> (les Etats-Unis et l'Inde ayant servi leurs <b>marchés domestiques en priorité</b> en période de crise)</li> <li><b>2 voies de synthèse sont utilisées</b>, selon l'avantage comparatif de chaque territoire: les <b>USA</b> utilisent la <b>voie du benzène</b> (dérivé du pétrole), la <b>Chine celle du PNCB</b> (dérivé de l'industrie agricole, utilisé dans les engrais de la culture rizière)</li> <li>Une production en Europe est <b>possible</b> mais pour <b>garantir le respect des normes environnementales</b> et <b>compenser un accès plus difficile aux intrants</b>, <b>l'innovation est essentielle</b> pour un <b>positionnement compétitif</b> par rapport à la concurrence notamment indienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation de procédé (ex: flux continu)</li> <li>Prix</li> </ul>
Metamizole	4	0	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensemble de molécules aux <b>volumes importants consommés en Europe</b> (5-20k tonnes/an en Europe) avec des <b>niveau de prix faibles</b> (5-10€/kg) faisant l'objet de <b>tensions ponctuelles</b></li> <li>Elles <b>sont anciennes (découvertes avant 1980)</b>, avec une <b>faible complexité de la production</b> (&lt;10 étapes) et font partie des premières <b>devenues génériques</b></li> <li>Leur <b>production</b> est réalisée principalement dans des <b>pays asiatiques</b> par des acteurs de <b>grande taille</b>, réalisant de fortes économies d'échelle avec des coûts de fabrication <b>~30% moins chers qu'en Europe</b> (3-7€/kg)</li> <li><b>L'innovation</b> est essentielle pour un <b>positionnement compétitif sur ces molécules</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Innovation voies de synthèse</li> <li>Prix</li> </ul>
Metformine					

# Les molécules avec une « demande instable » ont des débouchés hospitaliers fluctuants et complexes en planification industrielle

## Détail par segment

Légende : ● Important vs. autres molécules ○ Faible

Ex. molécules	Volume conso. en Europe	Prix de l'API	Complexité production	Détail de la problématique	Leviers potentiels
Propofol	1	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Molécule clé</b> notamment pour le traitement des patients en <b>réanimation</b> qui connaît des <b>tensions fortes</b> en période de <b>crises sanitaires</b>, en particulier sur les formes injectables</li> <li>• La <b>technologie de production</b> est suffisamment <b>maîtrisée</b> et les intrants (ex: phénol, isopropanol) ne connaissent <b>pas de tensions particulières</b></li> <li>• Cependant, la <b>fabrication</b> de ces molécules <b>est réalisée sur des chaînes polyvalentes</b> non dédiées qui sont pour la plupart <b>non actives en Europe</b></li> <li>• Le <b>manque de visibilité sur la demande</b> notamment hospitalière pour cette molécule pousse les acteurs à <b>arrêter leur production</b></li> <li>• Le <b>redémarrage de la production</b> est un processus long, notamment en raison du <b>temps nécessaire à la reconstitution de dossiers</b> de certification, la <b>commande et la réception d'intrants</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appels d'offres plus lisibles dans le temps</li> <li>• Prix</li> <li>• Construction de capacité de back-up</li> </ul>
Morphine	1	1	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ces molécules sont des <b>dérivés du pavot</b> dont la <b>production est fortement réglementée</b> par l'ANSM</li> <li>• Les <b>quantités sont faibles</b> mais <b>fluctuantes</b> selon les <b>besoins hospitaliers</b></li> <li>• Des <b>cultures de pavot, de petites tailles</b>, existent en France, pour l'approvisionnement national en matière première nécessaire à la réalisation de ces molécules</li> <li>• Cependant, un <b>outil de production existant vieillissant et de taille limitée, réduisent le potentiel pour réaliser des économies d'échelle</b>, répondre à une demande européenne importante et fluctuante</li> <li>• Cela est accentué par la <b>concurrence forte des producteurs indiens</b>, bénéficiant de <b>matières premières moins chères</b>, plus <b>abondantes et d'une taille plus grande</b></li> <li>• Les <b>prix pratiqués</b> par les acteurs <b>indiens sont 30-40% moins chers</b> qu'en Europe. Ils sont mieux positionnés pour <b>répondre aux augmentations imprévues de la demande</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appels d'offres plus lisibles dans le temps</li> <li>• Innovation de procédé (technologie végétale)</li> </ul>
Codéine					

# Sommaire

---

## *Annexes*

*Synthèse des études*

*Vulnérabilités détaillées par segment*

*Détail des mesures proposées*

# 1 – Localisation de la production

## Zoom par mesure

### Objectifs associés

Maintenir les **compétences et moyens** (notamment les technologies) pour garantir une **résilience en cas de crise**, et **accompagner les innovations** potentielles dans les procédés de production ou l'utilisation de la substance active

Contexte

Outils à utiliser

### Détail de la mesure proposée

- Garantir la **sécurité d'approvisionnement** des **molécules critiques** en instaurant des **critères** d'approvisionnement (diversité des sources, bonus/malus pour une production fiable et durable en Europe, etc.) ainsi **qu'une production** (éventuellement européenne) **en back-up** (diversité de fourniture) :
  - L'agence européenne et les agences nationales du médicament doivent **sécuriser les approvisionnements dans la durée** et **répertorier les fabricants de principes actifs** et intermédiaires pour les AMM des Etats Membres.
  - Instaurer le développement de plans de gestion des pénuries pour les API des médicaments indispensables
  - Pour les molécules critiques, prévoir également, pour s'assurer d'une disponibilité suffisante de l'offre en Europe, des **valorisations des investissements\*** par exemple en permettant un **prix du médicament plus élevé** pour **compenser le sur coût** d'une production en Europe ou d'une **production plus sûre et plus respectueuse de l'environnement**
- Soutenir les coûts de développement** des molécules rapatriées ou **l'obtention de nouveaux dossiers par le CIR** (ex: CEP) :
  - Instaurer une procédure fast-track** pour accélérer la qualification d'un fournisseur européen, même seulement back-up, dans les modifications des dossiers.
  - Financer par le CIR les frais de R&D** pour la **constitution des dossiers** (partie fermée des AMM ou CEP) en cas de **rapatriement d'une molécule en Europe**

Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

**Segments couverts**

Appro. en intrants fragile  
(ex: héparine)

Prix faible de l'API  
(ex: Paracétamol)

Demande instable  
(ex: propofol)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Plus facile d'exiger une diversité de fournisseurs en lien avec la gestion du risque qu'une localisation UE

#### Délai estimé :

- < 1 an

### Niveau de mise en œuvre

- Au niveau des EM
- Avec une coordination européenne

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Identifier les capacités existantes, les actifs à risque pour prioriser les molécules pour lesquelles une localisation en Europe est essentielle
- Démarrer par inciter à une localisation des API en Europe (financement de dossiers DMF ou CEP, etc.)
- Mettre en place des aides incitatives pour favoriser la localisation des API et des médicaments en Europe
- Lien à effectuer avec les Appels d'offres publics et l'innovation
- Numérisation et transparence de l'information dans un réceptacle désigné afin de permettre la vérification

#### Notes:

\*Réalisés par les fournisseurs européens d'API afin qu'ils soient compétitifs. Si un surcoût de l'API reste significatif par rapport à la concurrence extra-européenne, envisager une réévaluation du prix du médicament critique pour compenser le surcoût de sa production

# 2 – Harmonisation (1/2)

## Zoom par mesure

### Objectifs associés

La mise en place au niveau des fournisseurs de **plans de prévention des pénuries**

La **coopération entre EM** pour améliorer la prévisibilité de la demande et limiter les pénuries

Contexte

Outils à utiliser

### 1 - La mise en place au niveau des fournisseurs de Principes Actifs et Intermédiaire de plans de prévention des pénuries

Pour l'ensemble de médicaments les plus indispensables dont la liste est établie au regard de critères précis en termes de besoin médical et de risque patient en cas de rupture, assortis de critères portant sur la capacité du médicament à approvisionner le marché français (définis comme les médicaments pour lesquels une rupture entraîne un risque vital et immédiat pour les patients souffrant d'une pathologie grave, en l'absence d'alternative thérapeutique recommandée par les autorités dans cette indication), est préconisée la mise en place de Plans de Gestion des Pénuries renforcés pour les matières premières, qui pourraient prévoir notamment :

- Un stock de sécurité mobilisable, disponible en France ou en Europe, avec répartition des quantités en fonction des parts de marché,
- Une identification systématique des fournisseurs tout au long de la chaîne de production, pour les substances actives (incl. Les MP et intermédiaires de synthèse)
- Un marquage optionnel des médicaments sur la boîte ou via un QR code augmentant la lisibilité et la traçabilité sur la chaîne de valeur

### 2 - La coopération entre EM pour améliorer la prévisibilité de la demande et limiter les pénuries

- Une optimisation de la gestion des commandes et des pratiques de distribution
- Pour les produits hospitaliers : une centralisation des besoins (à l'instar de ce qui a été fait pour les médicaments critiques en période Covid) pour mieux répartir les allocations des stocks disponibles entre les états
- Anticiper les besoins pour permettre d'optimiser l'organisation des productions
- Prévoir des délais suffisants entre commande et livraison pour éviter les ruptures

Champ d'application :



APIs



Produits finis



Ensemble de la chaîne

**Segments couverts**

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: macrolides)

**Prix faible de l'API**  
(ex: Metformine)

**Demande instable**  
(ex: codéine)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Simple à mettre en œuvre, plus difficile à appliquer en pratique

#### Délai estimé :

- Dépend de la volonté politique

### Niveau de mise en œuvre

- Européen

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Création d'une instance européenne indépendante des Etats membres
- Suffisance des moyens insufflés
- Nécessité d'une hausse des prix pour accompagner ces mesures
- La transparence de l'ensemble des acteurs est une condition nécessaire
- Les limites sont que ces mesures ne résolvent pas nécessairement les vulnérabilités structurelles (si la chaîne dépend déjà de l'Asie, transférer la responsabilité ne changera rien), et peuvent rendre la chaîne de valeur moins rentable

# 2 – Harmonisation (2/2)

## Zoom par mesure

**Champ d'application :** ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

### Objectifs associés

La mise en place d'une **stratégie coordonnée de gestion des stocks** au niveau européen  
La mise en place d'une **définition et d'une surveillance centralisée des pénuries** au niveau européen  
**L'augmentation des flexibilités** pour les **imports d'urgence** nécessaires en cas de pénuries critiques

Contexte

Outils à utiliser

### Détail de la mesure proposée

#### 3 - La mise en place d'une stratégie coordonnée de gestion des stocks au niveau européen

- Partage plus précoce des informations concernant le suivi des stocks en cas de tension, sous l'égide des autorités de santé
- La création d'une base d'informations centralisée sur la répartition des stocks: sous l'égide de l'ANSM, cette base serait renseignée par tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique et concernerait l'état des stocks et les plans d'approvisionnement,
- Une mise en commun des informations entre états de l'UE pour une coordination européenne renforcée sur l'allocation des stocks
- Stopper les exigences nationales au profit de mesures de sécurisation européenne des stocks, en concertation avec l'ANSM

#### 4 - La mise en place d'une définition et d'une surveillance centralisée des pénuries au niveau européen

- Harmonisation des pratiques France-Europe, au travers d'une harmonisation des définitions et du monitoring des ruptures, actuellement en cours au niveau de l'EMA

#### 5 - L'augmentation des flexibilités pour les imports d'urgence nécessaires en cas de pénuries critiques

- Des simplifications et adaptations réglementaires pour raccourcir les délais administratifs d'enregistrement en cas de tension
- Une harmonisation des mentions figurant sur les conditionnements primaires pour favoriser le développement de conditionnements multi-pays

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: macrolides)

**Prix faible de l'API**  
(ex: Metformine)

**Demande instable**  
(ex: codéine)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Simple à mettre en œuvre, plus difficile à appliquer en pratique

#### Délai estimé :

- Dépend de la volonté politique

### Niveau de mise en œuvre

- Européen

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Création d'une instance européenne indépendante des Etats membres
- La transparence de l'ensemble des acteurs est une condition nécessaire
- Les limites sont que ces mesures ne résolvent pas nécessairement les vulnérabilités structurelles

# 3 – Appel d'offres hospitaliers

## Zoom par mesure

**Champ d'application :** ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

### Objectifs associés

**Assurer la prise en charge thérapeutiques** des patients pour des **médicaments MiTM** pour lesquels une **vulnérabilité et des risques de pénuries ont été identifiés**.  
**Consolider la robustesse et la pérennité de la chaîne de valeur** de production de ces médicaments de l'APIs / matières premières jusqu'aux produits finis

#### Contexte

#### Outils à utiliser

### Détail de la mesure proposée

- Depuis quelques années, du fait d'un environnement de plus en plus contraint et instable, les hôpitaux sont confrontés à des difficultés d'approvisionnement de plus en plus fréquentes. Une partie de ces difficultés pourrait être résolue à travers une révision des clauses et des critères d'appel d'offres pour certains produits de santé.
  - Revoir les modalités des pratiques de la commande publique** (volumes, critères d'attributions, délais d'attribution,...),
  - Mettre en place des **appels d'offre multi-attributaires** avec des **engagements de volume** pour chacun des attributaires afin de **pérenniser le nombre d'acteurs et leur production et assurer des redondances en cas de crise**
  - Valoriser les critères environnementaux et sociétaux** dans les appels d'offres ; en effet les stratégies d'achat des établissements hospitaliers sont majoritairement basées sur le critère de prix
  - Valoriser les critères de sécurité d'approvisionnement** sur la chaîne de valeur
- L'introduction et la **valorisation des critères de sécurisation** de l'approvisionnement dont « lieu de fabrication en Europe de l'ensemble de la chaîne de production -de l'API jusqu'au PF) » et le **multi-sourcing**
  - L'introduction et la valorisation des critères sociaux et environnementaux** liés à la chaîne de production
  - Des **engagements réciproques de volume** pour garantir la sécurité d'approvisionnement
  - Des **mesures incitatives pour les structures hospitalières** (type CAQES) pour **résoudre l'injonction contradictoire de la réduction du budget médicament des hôpitaux et la volonté de sécurisation des approvisionnements**.

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: azithromycine)

**Demande instable**  
(ex: propofol)

**Segments couverts**

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Difficile étant donné le nombre d'acteurs concernés et les principes directeurs de la commande publique

### Niveau de mise en œuvre

- Niveau national voir européen (guidelines stratégie pharmaceutique, guidelines pour les acheteurs publics pour la passation de marchés intelligents et innovants)

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Groupe de travail pluridisciplinaire (Industriels des APIs et du médicament, Acheteurs Hospitaliers, FHF, DGOS)
- Transparence et volonté politique
- Volumétrie, construction tarifaire et uniformisation (un seul AO remporté ne permettra pas le maintien d'une usine en Europe)
- Nécessité d'une certaine transparence des fournisseurs et une capacité de contrôle (par ex. pour certains fournisseurs asiatiques)

# 4 – Lisibilité

## Zoom par mesure

Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

Objectifs associés

Détail de la mesure proposée

Segments  
couverts

L'augmentation de la **transparence** sur la chaîne de valeur

Outils à utiliser

Pour fluidifier la circulation de l'information et rétablir la confiance entre les acteurs, il est recommandé :

- Un **partage précoce d'information** sur les **vulnérabilités** et les tensions avec les autorités
- Une **mise en commun** des **informations** entre états de l'UE pour une **coordination européenne renforcée**
- Une **extension des obligations d'information** des bases de données européennes aux fabricants de substances actives hors Union européenne qui fournissent l'UE. Cela passera par l'enregistrement à l'agence européenne des médicaments (EMA) de tous les fournisseurs de matières premières actives désirant commercialiser ou arrêter de commercialiser en Europe
- Une **connaissance de la chaîne de valeur**
- **Création d'un label « Made in Europe »** inscrit de manière optionnelle sur les boîtes de médicaments afin de promouvoir l'origine de production des APIs, intermédiaires et matières premières

Appro. en  
intrants fragile  
(ex: ramipril)

Demande  
instable  
(ex: morphine)

Facilité réalisation

Niveau de mise en œuvre

Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

Délai estimé :

- Court terme

- Europe

- La mise à disposition par l'ANSM d'un système de dossiers électroniques permettant d'obtenir des informations précoces concernant les tensions
- La transparence et la possibilité de contrôle des fournisseurs

# 5 – Capacity building

## Zoom par mesure

**Champ d'application :** ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

### Objectifs associés

**Inciter à la modernisation** des capacités existantes ou à l'**installation de nouvelles capacités** de production en Europe pour certains **principes actifs critiques** dont les capacités existantes en Europe sont en **difficulté ou à risque à court/moyen terme** ou pour lesquels il n'y a pas de production en Europe

Contexte

Outils à utiliser

### Détail de la mesure proposée

- **Soutien à la construction ou la modernisation** d'installations permettant en Europe la production de **molécules critiques**
- **Maintenir et développer la capacité de production** en Europe de **principes actifs et intermédiaires essentiels à un coût acceptable** et dans le respect des standards les plus stricts en matière de sécurité et de respect de l'environnement
  - L'Europe doit **sécuriser ses approvisionnements** dans la durée et faire appel aux **capacités de production existantes en médicaments**, en **principes actifs** ou en **intermédiaires** en Europe.
  - A défaut, pour les **technologies ou chaînes de valeur qui n'existent plus** en Europe (paracétamol, antibiotiques), réfléchir à une relocalisation sur des sites existants en **s'appuyant sur des innovations technologiques** et des **soutiens directs ou indirects** (contrats long-terme, impact prix via impact sur le remboursement du produit fini)
  - De même, pour les **chaînes de valeur affaiblies**, des soutiens à l'**augmentation de capacités** ou à la **flexibilisation des capacités** sont nécessaires afin de **renforcer le tissu existant** et de s'assurer qu'il puisse répondre, même en temps de crise
  - **Elargir le CIR** au dossiers de CEPs
  - Inclure des **aides au Capex** dans les **appels d'offres**
  - Inclure le **périmètre des APIs** dans le prochain **PIIEC** santé

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: corticoïdes)

**Production avec polluants à traiter**  
(ex: doxycycline)

**Production complexe**  
(ex: sartans)

**Prix faible de l'API**  
(ex: Paracétamol)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Sous réserve de conformité aux règles en matière d'aides d'état

#### Délai estimé :

- Dès maintenant

### Niveau de mise en œuvre

- Au niveau des EM
- Avec une coordination européenne

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Identification des priorités
- Possibilité d'avoir une unité compétitive (si l'unité n'est pas compétitive, il est irréaliste de vouloir relocaliser sans mesure additionnelle comme le level playing field ou l'incitation d'achat en Europe)
- Technologies utilisées sûres et respectueuses de l'environnement (**standards les plus stricts en matière de sécurité et de respect de l'environnement**)
- Prévoir un accompagnement dans le temps afin de pérenniser la production
- Les limites potentielles sont la nécessité d'un soutien suffisant à l'investissement et d'une coordination explicite au niveau européen

# 6 – Level-playing field

## Zoom par mesure

Champ d'application : ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

### Objectifs associés

**Améliorer la compétitivité** de l'industrie européenne en **luttant contre le dumping social et environnemental**. Assurer ainsi la **pérennité et la robustesse** de la chaîne de valeur en maintenant une **concurrence saine et efficace** sur des installations fiables, sûres et respectueuses de l'environnement

Contexte

Outils à utiliser

### Détail de la mesure proposée

- **Prendre en compte**, en plus des exigences qualité et en plus du seul prix, des **critères minima de respect de l'environnement, des règles d'hygiène et de sécurité et de qualité aux fournisseurs de médicaments, d'APIs ou de matière première**
- Au même titre que la qualité, le **non-respect d'un niveau suffisant** de sécurité des employés et de respect de l'environnement doit **conduire à la possibilité de sanctions** tout fournisseur non durable

- Des **taxes additionnelles** versées à l'Etat pour ces produits par les fournisseurs d'API souhaitant vendre en Europe sans apporter de garantie du respect de l'environnement et des règles HSE
- Un **système de bonus** dans les **AOs publics**
- Des **obligations différenciées** entre fournisseurs pour garantir la robustesse de la chaîne de valeur
- **Un accès** au marché européen **conditionné au respect de standards minimum en termes social ou environnemental**

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: héparine)

**Production avec polluants à traiter**  
(ex: azathioprine)

**Production complexe**  
(ex: Ibuprofène)

**Prix faible de l'API**  
(ex: statines)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Très difficile compte tenu de la complexité de la chaîne de valeur et des moyens de contrôle

#### Délai estimé :

- 3 à 5 ans

### Niveau de mise en œuvre

- Nécessairement européen (frontière au niveau européen)

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Mise en place de textes de lois ou cadre réglementaire
- Mise en place des ressources pour contrôler le respect par les fournisseurs des standards européens en matière de qualité, de sécurité et de respect de l'environnement et identification de l'(des) autorité(s) de sanctions (ajout de zones d'expertise/contrôle/sanction à des autorités existantes ou création d'une autorité ?)
- Transparence et volonté politique
- Simplicité
- Les limites potentielles sont la nécessité de contrôle et de transparence sur l'application de ces critères

# 7 – Prix des médicaments et des APIs

## Zoom par mesure

**Champ d'application :** ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne  
**Segments couverts**

### Objectifs associés

**Garantir la pérennité des chaînes de production** des molécules et des médicaments matures localisées en Europe des médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs.  
**Assurer la relocalisation des APIs**, de leurs **matières premières** et des **technologies liées**

#### Contexte

- Jusqu'à présent, les politiques de santé ont utilisé la pression sur les prix pour limiter les dépenses et respecter les objectifs ONDAM (part. sur les médicaments matures), et les dimensions « production locale », « empreinte environnementale » et « sécurité sanitaire » n'était pas ou peu prises en compte.
- Faire reconnaître les **limites de la pression sur le prix des médicaments matures** et des **baisses successives** (ex. le prix médian 2019 des médicaments génériques était de 11c/cp)
- Adapter la doctrine de prix des médicaments matures** en prenant en compte l'**empreinte industrielle, environnementale et sociale** au **niveau européen** ou de **sécurisation de l'approvisionnement**

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: docetaxel)

**Production avec polluants à traiter**  
(ex: œstrogènes)

#### Outils à utiliser

- L'introduction d'un **prix plancher** pour les médicaments matures
- La possibilité de **réévaluation du prix** du médicament pour une classe thérapeutique (Accord-cadre 2021)
- Un prix permettant des engagements pour garantir la **sécurité d'approvisionnement**
- Une **politique fiscale incitative** qui valorise l'**empreinte industrielle, environnementale et sociale**
- Des **crédits CSIS** liés à la production de produits matures qui viennent compenser le déficit de compétitivité et le surcoût des dépenses de fabrication liées à une localisation européenne de l'outil de production des APIs et des médicaments (prise en compte des contraintes environnementales et sociétales)
- L'introduction optionnelle d'un **marquage d'origine** et/ou d'un **label** sur les boîtes de médicaments ou via un QR code permettant la transparence et la traçabilité pour le patient

**Production complexe**  
(ex: insuline)

**Prix faible de l'API**  
(ex: métoprolool)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Difficile au vu de contraintes budgétaires mais facilité par la mise en place d'un périmètre de molécules bien défini

#### Délai estimé :

- 3 à 5 ans en Europe

### Niveau de mise en œuvre

- National, au niveau de chaque état

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Engager la réflexion au niveau européen
- Transparence et volonté politique
- Ciblage du prix plus élevé
- CEPS, Direction de la Sécurité Sociale
- Transparence et capacité de contrôle des acteurs (difficulté de déterminer le « juste prix » de production)

# 8 – Innovation et adaptation

## Zoom par mesure

**Champ d'application :** ● APIs ● Produits finis ● Ensemble de la chaîne

### Objectifs associés

Garantir la  **pérennité des chaînes de productions**  des molécules matures localisées en Europe Assurer, de manière compétitive, performante et respectueuse de l'environnement, la **relocalisation des APIs** pour consolider la robustesse de la CdV. Accompagner la **transformation de l'écosystème** en santé et le **développement des innovations** thérapeutiques

Contexte

Outils à utiliser

- Détail de la mesure proposée**
- **Soutenir l'innovation dans les nouvelles technologies de procédés de fabrication** (intrants et API) alliant compétitivité, fiabilité, durabilité, sécurité, qualité et respect de l'environnement.
  - **Accélérer la transformation** des procédés industriels pour une **relocalisation** ou le **renforcement** de la chaîne de valeurs des molécules d'intérêts thérapeutiques majeurs en forte vulnérabilité en Europe
  - Favoriser le **transfert technologique** d'une part entre le monde académique et le monde industriel et d'autre part au sein du monde industriel (cross-fertilisation intra-disciplinaire)
  - **Accompagner l'évolution des compétences** des collaborateurs dans l'appropriation de ces nouvelles technologies
  - Inciter toutes les innovations organisationnelles et réglementaires grâce à la **transformation digitale et l'intelligence artificielle**.
  - des nouvelles technologies
- Un **PIIEC en santé** retenant la « résilience de la chaîne de valeur » comme thématique pour assurer le financement de la prise de risque de R&D/FID et l'accélération attendue pour répondre au besoin de souveraineté au périmètre Européen
  - Des **appels à projets industriels pour soutenir les solutions innovantes** réduisant l'empreinte environnementale et améliorant la performance (rendement / compétitivité) de notre outil industriel
  - Soutien dans le cadre du nouveau **programme Européen Horizon**
  - Soutien à une **recherche pluridisciplinaire** en chimie
  - Le **Crédit Impôt Recherche**
  - Mettre en place des **formations continues** pour accompagner les salariés dans l'appropriation des nouvelles technologies

**Appro. en intrants fragile**  
(ex: héparine)

**Production avec polluants à traiter**  
(ex: formoterol)

**Production complexe**  
(ex: corticoïdes)

**Prix faible de l'API**  
(ex: statines)

### Facilité réalisation

#### Facilité de réalisation :

- Facilité de mise en œuvre sous réserve d'un alignement au niveau Européen

#### Délai estimé :

- <1 an selon la volonté politique

### Niveau de mise en œuvre

- Européen et national

### Conditions de mise en œuvre, réussite / Prochaines étapes

- Soutenir l'industrialisation dans une logique de pérennisation de la production
- Développer une nouvelle technique de fabrication
- Inclure les APIs dans le périmètre du prochain PIIEC santé
- S'assurer de l'existence d'un réceptacle pour l'innovation, pas seulement les chefs de file mais toute la chaîne de valeur
- Les limites sont que cela suppose d'avoir les compétences et le tissu industriel, la rentabilité à terme, et potentiellement de revoir les régimes d'aides d'état