

Produits médicaux et autonomie stratégique européenne



La crise du Coronavirus aura été révélatrice des failles de la stratégie de laisser-faire quant à la production de produits médicaux (fournitures hospitalières, médicaments, etc.). L'Europe s'est reposée sur l'idée d'un marché des produits médicaux qui resterait liquide en toutes circonstances et ne pourrait être soumis à des ruptures d'approvisionnement. Elle a ainsi laissé libre cours à la sous-traitance et à la délocalisation de la production de produits médicaux, originellement produits en Europe par l'industrie pharmaceutique européenne.

On réalise aujourd'hui avec douleur que la santé fait partie des secteurs clefs de la sécurité nationale. La France en particulier aura beaucoup souffert lors de cette crise, de son incapacité à produire certains produits sur son propre sol, et de sa difficulté à produire en grande quantité un certain nombre d'autres produits. Or si la crise du coronavirus met à mal la coopération entre les pays, elle n'a pas entraîné de fermeture non seulement des marchés au sein de l'Union européenne, mais aussi de l'accès aux marchés internationaux.

En cas de conflits, par contre, l'accès aux médicaments pourrait devenir particulièrement problématique, d'autant que les plus importants producteurs pharmaceutiques (Chine, Inde, Israël, USA) sont des pays soumis à des stress géopolitiques importants.

Ainsi, même au-delà du contexte du coronavirus, il est primordial que la France et l'Europe recouvrent leurs capacités stratégiques de produire les équipements et produits médicaux dont elles ont besoin.

Un déclin industriel français particulièrement marqué

La France s'est vue en quelques années privée d'une grande partie de sa production pharmaceutique. Si l'industrie pharmaceutique reste avec près de 55 Milliards d'euros de chiffre d'affaire en 2018, dont 49% pour l'exportation, l'une des principales contributrices à la balance commerciale de la France, tous les indicateurs ne sont pas au vert.

D'abord la croissance du marché en France est beaucoup plus faible que chez la plupart de nos partenaires européens. Le chiffre d'affaire du milieu a connu une croissance de 1% en France en 2018, contre une croissance de 6% en Allemagne, de 5% en Italie et de 4% au Royaume Uni. Ce ralentissement de la croissance s'accompagne aussi d'un ralentissement des exportations. Soutenues jusqu'à la crise de 2008, les exportations peinent à retrouver le chemin de la croissance (+1,9% d'exportations entre 2014 et 2018). Sur le marché européen, la France a également des difficultés à innover dans le domaine médicamenteux, sur 254 médicaments autorisés entre 2016 et 2018, seul 20 était Français, contre 46 pour le Royaume-Uni et 36 pour l'Allemagne.

Ces baisses de performances peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs. D'abord le marché souffre de taxes spécifiques qui pèsent sur le prix des médicaments (le poids des taxes sectorielles variait de 37 à 70% en France, contre 0 à 4% pour le Royaume-Uni ou l'Irlande). Ces prélèvements ont par ailleurs beaucoup augmenté en

2013 et 2014, années où la croissance du marché était pratiquement nulle. La corrélation des prix sur le marché français et des exportations a également un impact délétère sur le chiffre d'affaire des entreprises pharmaceutiques. En effet de nombreux pays se basant sur la France pour fixer leurs prix, les baisses imposées sur certains médicaments en France se répercutent sur les exportations. Sur les produits fabriqués en France, une baisse d'1€ sur le marché français, entraînent en moyenne une baisse de CA de 0,81€ à l'exportation.

Un mouvement de désindustrialisation plus généralisé en Europe au profit de l'Inde et surtout de la Chine.

Pour conserver des marges et une rentabilité satisfaisante, les entreprises pharmaceutiques, notamment européennes, ont depuis au moins deux décennies suivi un mouvement de sous-traitance de la production des médicaments, car il s'agit d'un secteur d'activité nécessitant de très importants investissements, et générant des marges réduites.

Ainsi, la production d'Ingrédients Pharmaceutiques Actifs (APIs en anglais), les composés chimiques ou biologiques actifs formant la partie thérapeutique du médicament (le reste de la formulation du médicament étant constituée d'excipients) est aujourd'hui en grande majorité sous traitée à de grands groupes spécialisés dans la production d'APIs.

A titre d'exemple, l'entreprise israélienne TEVA est aujourd'hui l'un des plus grands producteurs d'APIs au monde. Même si elle conserve quelques sites de production de pointe en Europe, notamment en Italie et en Croatie (où elle vient de fortement investir dans une ligne de production d'APIs stériles), au niveau mondial, la production d'APIs est concentrée en Asie, notamment en Chine et en Inde. Personne ne connaît les chiffres exacts, mais il est communément estimé que plus de la moitié (et peut-être jusqu'à 80%) des APIs pour les médicaments consommés aux USA sont produits en Chine ou en Inde, cette proportion étant en croissance constante.

Cette production en Chine et en Inde fait souvent l'objet d'une chaîne de sous-traitance, notamment sur les

produits à bas coûts comme la production de médicaments génériques, conduisant à d'importants risques sur la sûreté et l'efficacité des "médicaments" produits par ces petits sous-traitants peu scrupuleux ou n'ayant pas les moyens financiers de produire suivant les normes GMP (*good manufacturing practice*, bonnes pratiques manufacturières). Ce non-respect des normes est illustré par les résultats des visites régulières des lieux de production d'APIs et autres produits médicaux que font les agences des pays importateurs (FDA américaine, Agence Européenne du Médicament (EMA), agence japonaise du médicament, etc.): en 2018-2019, plus de la moitié des "lettres d'avertissement" officiellement envoyées par la FDA et l'EMA étaient adressées à des sites en Chine et en Inde. Mais cela ne représente probablement qu'une petite partie de la réalité: un programme pilote de la FDA commencé en 2014, mais arrêté en 2015, où les inspections en Inde et Chine n'étaient plus annoncées à l'avance mais inopinées, a conduit à la découverte dans environ 80% des cas de processus systématiques de contrefaçon, fraude et mensonge sur la pureté et la composition des produits.

Malgré cela, même l'Inde s'inquiète pour la sûreté de ses approvisionnements en provenance de la Chine. En effet, ce seraient de l'ordre de 70% des APIs utilisés par l'industrie pharmaceutique indienne qui proviennent de la Chine.

Pire, sur les 373 médicaments identifiés comme "essentiels" par le gouvernement indien, de l'ordre de 200 sont importés sous forme d'APIs, principalement de Chine.

Pour atteindre une autonomie stratégique et concurrencer la Chine efficacement sur les marchés internationaux, le gouvernement indien a donc lancé en Mars 2020 un très ambitieux plan intitulé "Chine plus un" pour rattraper la Chine en terme de production d'APIs notamment les essentiels (le paracétamol, divers antibiotiques comme l'amoxicilline, l'ibuprofène, etc., aujourd'hui tous importés à plus de 90% de la Chine par l'Inde).

Ce plan de 1.8Mds\$ doit permettre la construction de nouvelles plateformes de production, ainsi que le sauvetage de producteurs d'antibiotiques en difficulté.

En ce qui concerne l'Europe, nous n'avons pas de chiffres aussi précis, mais notre perte de souveraineté sur les médicaments est particulièrement problématique que l'on soit en temps de crise ou non. Cela se voit dans les

ruptures de stocks de médicaments qui arrivent régulièrement en Europe.

En effet, seules 14% des ruptures de stocks de médicaments ont pour origine des difficultés d'approvisionnement en matières premières.

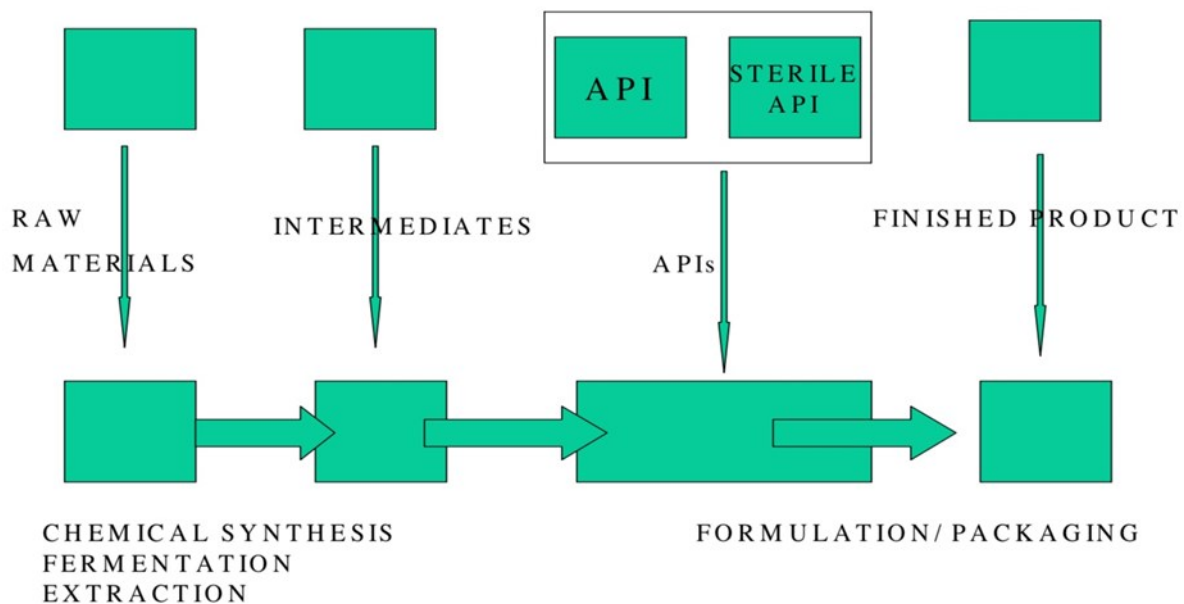
Les autres ruptures sont le fait de politiques internes des laboratoires. Les ruptures sont d'ailleurs en hausse, et leur durée moyenne quant à elle s'allonge. Avant le coronavirus nous avons par exemple subi un sérieux avertissement avec une pénurie de Cortisone à l'été 2019.

Pour la cortisone par injection, indispensable pour des maladies chroniques particulièrement handicapantes quand elles ne sont pas traitées, la pénurie a été d'abord causée par un manque de rentabilité de la filière.

La nécessité d'une approche globale pour assurer notre autonomie stratégique.

Pour illustrer toutes les étapes nécessaires à la production de médicaments, voici un diagramme tiré du rapport de 2005 sur la production locale de médicaments de Kaplan et Laing pour le compte de la Banque Mondiale :

Figure 1: Schematic block diagram of a pharmaceutical manufacturing process



On remarque ainsi que les médicaments sont produits par trois types de méthodes de production différentes. La synthèse chimique est celle qu'on a le plus souvent en tête, elle implique la synthèse des molécules par des processus chimiques, dans de grands réacteurs. L'extraction consiste à tirer des principes actifs à partir de végétaux ou de produits animaux. La fermentation quant à elle consiste en la production par des microorganismes (typiquement des levures génétiquement modifiées) de molécules biologiques dans des bioréacteurs.

A titre d'exemple, voici une liste des différents médicaments produits par ces différentes méthodes :

Examples of Pharmaceutical Products by Bulk Manufacturing Process		
Chemical Synthesis	Natural Product Extraction	Fermentation
Antibiotics	Anticancer agents	Antibiotics
Antihistamines	Enzymes and Digestive Aids	Anticancer agents
Cardiovascular Agents	CNS Depressants	Vitamins
Central Nervous System (CNS) stimulants	Hematological Agents	Steroids
CNS Depressants	Insulin	
Hormones	Vaccines	
Vitamins		

Ainsi, pour atteindre l'autonomie stratégique, il s'agit de s'assurer que l'on a la technologie et les moyens de production suffisants pour chacune de ces méthodes de production.

En amont, l'approvisionnement en matière première ne comporte pas de risque majeur en terme d'autonomie stratégique. En revanche, pour la production des intermédiaires et des APIs suivant les trois méthodes ci-dessus, de nombreux réactifs (chimiques comme biologiques) sont également nécessaires. Pour assurer une véritable autonomie stratégique, il ne faut donc pas sous-estimer l'importance de conserver et relocaliser une industrie pétrochimique de pointe afin de pouvoir produire sur le sol européen tous les réactifs (solvants, composés organiques, etc.) nécessaires à la transformation des matières premières en APIs puis à la production du médicament final. De surcroît, cette industrie pétrochimique est nécessaire pour la production de tous les plastiques jetables nécessaires pour les produits hospitaliers (seringues, poches, tubes, etc.) dont les pénuries ne sont pas moins destructrices en train de crise.

A ce titre, un point important à prendre en compte est que comme l'industrie pétrochimique, l'industrie pharmaceutique est une industrie polluante.

En effet, un producteur important d'APIs génère typiquement 3000 à 5000 tonnes de déchets toxiques par an. La lourdeur des réglementations et les coûts de traitements de ces déchets en Europe est une des raisons additionnelles pour la délocalisation massive de la production d'APIs hors d'Europe et notamment en Chine et en Inde, où les réglementations environnementales sont absentes ou peu appliquées.

Nos propositions pour recouvrer une autonomie stratégique européenne sur le marché des produits médicaux.

Comme le montre l'exemple indien, si l'on veut recouvrer une autonomie stratégique, il faudra se montrer agressifs et déterminés et avoir une vision globale pour que cela redevienne rentable de produire des médicaments en Europe (la rentabilité de la branche "production de médicaments" est la seule manière que sa relocalisation soit viable dans le temps).

Le plan indien inclut par exemple, en plus des investissements publics directs, l'extension de la défiscalisation quasi

totale pour les producteurs de médicaments essentiels.

La rentabilité et l'intégration de l'industrie pharmaceutique entre tous les différents acteurs doit être notre objectif.

Ainsi nous proposons de:

1) Instaurer des taxes environnementales sur les APIs et médicaments importés de pays comme la Chine et l'Inde, ainsi que sur les réactifs issus de l'industrie pétrochimique; et réduire la fiscalité sur le secteur.

Le but premier de cette proposition est de mettre un terme au dumping environnemental de pays comme la Chine et l'Inde, et de réintégrer la coût de la pollution dans ces pays au prix affiché sur les médicaments vendus en Europe, afin de rendre la relocalisation plus compétitive.

Il faut également réduire la pression fiscale sur le secteur, voire exempter de taxes la production des médicaments essentiels, pour faire face au dumping fiscal des autres grands pays producteurs mondiaux.

2) Faciliter la création de sites de production sur le territoire européen et augmenter la production des sites existants

Il faut aujourd'hui 5 ans en moyenne pour homologuer un site de production en France. Or on sait que le retour progressif de la production médicamenteuse sur le sol européen ne sera pas rapide. De ce fait, tout en gardant une exigence qui a fait la force de notre marché pharmaceutique, il faut faciliter au maximum, notamment sur le plan administratif, mais aussi sur le plan fiscal, le rapatriement de la production sur le sol européen. Il en va de même pour l'augmentation de la production des sites actuels en France et en Europe.

3) Mettre un terme au "tout générique", et faire apparaître clairement le pays de production du médicament sur le packaging, en laissant le choix aux patients de déroger au générique si il n'est pas produit en Europe.

La course aux prix bas sur les médicaments a désormais démontré ses limites. Même sans parler de la crise du coronavirus, les coûts induits par des médicaments inefficaces ou défectueux, par les cas d'empoisonnement de patients dus à

des médicaments contaminés ou comportant des résidus toxiques, deviennent exorbitants.

L'assurance maladie doit donc mettre un terme à la course au moins disant sur les prix et à sa doctrine du "tout générique" afin de réduire son "trou". Pour favoriser la production européenne, elle pourrait par exemple désormais rembourser au même taux que le générique correspondant les non-génériques produits en Europe.

De plus, pour une meilleure information des patients, le lieu de production des APIs et de la formulation finale du médicament doivent apparaître très clairement sur les boîtes des médicaments, et les patients doivent pouvoir choisir de déroger aux génériques (sans subir de déremboursement) si ceux-ci sont produits dans des pays où les entorses aux GMPs sont récurrentes, comme l'Inde et la Chine.

4) Favoriser l'innovation en encourageant une concentration du secteur, et rendre l'écosystème plus favorable aux startups particulièrement innovantes.

Le secteur pharmaceutique français reste assez peu concentré, les 5 plus gros laboratoires ne réalisant que 27% du chiffre d'affaire total. Une plus forte concentration autour de laboratoires importants, notamment à l'échelle européenne devrait permettre une augmentation des budgets alloués à l'innovation. L'innovation par des entreprises de petite taille est également à encourager. La crise du coronavirus aura montré la capacité d'innovation rapide de petite entreprise particulièrement agile (NG Biotech dans le domaine des tests notamment).

Aujourd'hui, bien que les start-ups européennes en biotechnologie trouvent un écosystème favorable à leurs débuts, elles doivent souvent se résoudre à lever des fonds aux USA pour assurer leur deuxième phase de croissance. Il y a donc un déficit de fonds pour le financement des start-ups européennes à ce stade de croissance, qui de ce fait peuvent souvent se retrouver bloquées en phase deux de développement clinique de leurs produits.

5) Une meilleure harmonisation du marché du médicament à l'échelle européenne

Si la stratégie de recouvrement de nos capacités de production pharmaceutique veut s'appuyer sur l'Union européenne, il est indispensable de mieux harmoniser le marché du médicament. Si l'Agence Européenne du Médicament est déjà en charge de toutes les autorisations de mise sur le marché pour les produits innovants (notamment, tout médicament visant une indication pour le cancer, ou les maladies neurodégénératives), de nombreuses entreprises continuent de préférer ne faire autoriser leur médicament quand dans les pays européens où le médicament sera le plus rentable, fragmentant ainsi le marché européen du médicament.

D'autre part, le remboursement est toujours du ressort des Etats, conduisant parfois à de fortes distortions sur le marché du médicament. Sans retirer cette compétence aux Etats, une plus grande harmonisation serait très bénéfique pour l'industrie pharmaceutique européenne.

6) Création d'un acheteur unique au niveau européen pour se fournir sur les marchés internationaux.

Afin de tirer parti de notre taille collective et faire le poids face aux Chinois et Indiens qui dominent aujourd'hui tant le marché qu'ils peuvent faire plier même la FDA américaine (décision de suspendre le programme d'inspection inopinées en 2015), et afin de négocier les meilleurs prix sur les marchés internationaux, nous pourrions proposer de créer un acheteur unique au niveau européen des médicaments et produits médicaux et hospitaliers produits hors de l'UE. Cet acheteur unique recevrait les commandes venant des Etats membres, gèrerait les stocks stratégiques européens nouvellement constitués, et aurait le poids de faire plier la Chine ou l'Inde en ayant la possibilité de fermer l'accès au marché européen aux producteurs ne respectant pas les normes européennes. De plus, en rajoutant une couche bureaucratique, cela inciterait encore plus à la production locale plutôt qu'à l'importation de pays hors UE.

Note réalisée pour le Millénaire par
Florian Gerard-Mercier, directeur des
études, et Pierre Fontaine, analyste

Sources :

- <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2019/08/30/Safety-warnings-focus-on-Indian-and-Chinese-manufacturers>
- <https://www.nytimes.com/2019/05/11/opinion/sunday/generic-drugs-safety.html>
- <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-04-13/india-to-boost-drug-ingredient-output-to-pare-china-s-dominance?sref=XGjS8839>





Le Millénaire est un groupe de réflexion spécialisé sur les questions de politiques publiques. Il porte un projet gaulliste, réformateur, disruptif et guidé par l'intérêt national. Il est composé d'une cinquantaine de contributeurs de divers horizons - cadres du privé, du public, chercheurs, chefs d'entreprises - et chacun expert dans son domaine.

Président : William THAY

Vice-Président : Gilles BÖSIGER

Secrétaire générale : Marion PARISSET

Directeur des études : Jean-Claude BERNARDON

Directeur des affaires publiques : Emeric GUISET

Directrice de la communication : Alexandra MONET

Communication : communication@lemillenaire.org

Presse : presse@lemillenaire.org

Et pour suivre toutes les actualités du Millénaire :

<http://lemillenaire.org>



***Mentions légales :** L'ensemble de ce rapport relève de la législation française et internationale sur le droit d'auteur et de la propriété intellectuelle. Tous les droits de la reproduction sont réservés à l'association « Le Millénaire », la reproduction de tout ou partie de ce rapport sur quelque support que ce soit est formellement interdite sauf autorisation expresse du Président de l'association.*