



Ruptures d'approvisionnement : problème de santé publique ?

Paul-Louis Bovalis

► To cite this version:

Paul-Louis Bovalis. Ruptures d'approvisionnement : problème de santé publique ?. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03435670

HAL Id: dumas-03435670

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03435670>

Submitted on 18 Nov 2021

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

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



THÈSE

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

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE ?

Présentée par

Paul-Louis Bovalis

**Soutenue publiquement le 14 janvier 2021
devant le jury composé de**

Monsieur Michel BOULOUARD	Docteur en Pharmacie, Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques	Président du jury
Monsieur Michel HANNOUN	Docteur en médecine, Président d'Honneur de l'Association des Cadres de l'Industrie Pharmaceutique	Directeur de thèse
Madame Carine WOLF-THAL	Docteur en Pharmacie, Présidente de l'Ordre National des Pharmaciens	Examinateur

Thèse dirigée par Michel Hannoun

I. Liste des enseignants-chercheurs

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe

Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

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

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT GuillaumePharmacie clinique

SEDILLO PatrickPharmacie officinale

RICHARD EstellePharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

II. Remerciements

À mon directeur de thèse,

Mes remerciements vont tout d'abord à mon directeur de thèse, Monsieur Michel HANNOUN, pour tout votre accompagnement durant la rédaction de cette thèse et l'ouverture d'esprit que nos échanges m'ont permis d'acquérir depuis notre première rencontre au début de mon mandat à l'ANEPF.

Aux membres du jury de thèse,

Monsieur Michel BOULOUARD, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à mon travail ;

Madame Carine WOLF-THAL, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à mon travail.

À ma famille,

Maman et Papa, un simple merci ne saurait décrire tout ce que vous m'avez apporté. Vous avez été présents depuis le début et avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui ;

Mon frère et ma sœur, Augustin et Victoire, pour notre précieuse relation et notre humour ravageur ;

Ma grand-mère, Mamou, pour les nombreux cierges allumés et chapelets effectués à chaque étape de nos vies.

À tous ceux qui m'ont accompagné et entouré, de près ou de loin,

Vincent, Arthur, Fanny, Raphaël, Paul, Élisabeth, Robin, Claire, Mounia, le groupe 2 l'ambiance et les associations (ACEPC, APICAEN, ANEPF et DEIEP).

III. Table des matières

I. LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS.....	- 1 -
II. REMERCIEMENTS	- 4 -
III. TABLE DES MATIÈRES	- 5 -
IV. LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE ?	- 10 -
V. LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : DÉFINITIONS ET PRINCIPALES CAUSES	- 12 -
A. DÉFINITIONS.....	- 12 -
1. <i>Rupture et tension : différences</i>	<i>- 12 -</i>
2. <i>Supply Chain et position de chaque partie prenante.....</i>	<i>- 13 -</i>
3. <i>Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur</i>	<i>- 14 -</i>
4. <i>Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....</i>	<i>- 14 -</i>
B. LES PRINCIPALES CAUSES	- 16 -
1. <i>La perte des brevets et le désengagement des industries</i>	<i>- 17 -</i>
2. <i>Des réglementations complexes et rigides.....</i>	<i>- 18 -</i>
3. <i>De nombreux maillons défaillants dans la chaîne de production</i>	<i>- 25 -</i>
4. <i>L'augmentation de la consommation mondiale de médicaments et de génériques est également source de tensions.....</i>	<i>- 28 -</i>
5. <i>La politique tarifaire appliquée en France et les appels d'offres pratiqués par les hôpitaux amènent à des contingentements.....</i>	<i>- 33 -</i>
6. <i>La distribution et le phénomène d'exportation à l'étranger des stocks français .</i>	<i>- 37 -</i>

VI. LES FACTEURS DE RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT SE CUMULENT DÉSORMAIS ET NOTAMMENT EN PÉRIODE DE CRISE SANITAIRE - 41 -

A. LES CAUSES PRÉSENTÉES SONT RESPONSABLES DE CONSÉQUENCES EN CASCADE..... - 42 -

- 1. Des besoins en médicaments toujours en hausse - 42 -*
- 2. La pression sur les prix est toujours plus importante - 42 -*
- 3. Développement des normes sur la qualité et la protection de l'environnement... - 43 -*

B. QUELLE EST LA SITUATION DES PÉNURIES DANS LES AUTRES PAYS EUROPÉENS ?..... - 44 -

C. LA SITUATION DE PANDÉMIE MONDIALE OBSERVÉE AVEC LA COVID-19 A AMPLIFIÉ LES CONSÉQUENCES DES RUPTURES ET CRÉÉ DE NOUVELLES CAUSES..... - 46 -

- 1. Que s'est-il passé durant cette pandémie ? - 46 -*
- 2. Pourquoi cette crise sanitaire a tant exacerbé les problèmes d'accès aux produits de santé ? - 50 -*

VII.LA PLACE ET LE SENTIMENT DU PATIENT : POURQUOI LES RUPTURES SONT UNE PARTIE ENTIÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE ? - 52 -

A. LES CONSÉQUENCES SUR LES PATIENTS ET PROFESSIONNELS DE SANTÉ SONT NOMBREUSES ET AMÈNENT À DES SENTIMENTS D'INCOMPRÉHENSION - 52 -

B. QUE RECOUVRE LA NOTION DE « SANTÉ PUBLIQUE » ? - 55 -

C. DE LA « SANTÉ PUBLIQUE » À LA « POLITIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE » - 55 -

VIII. COMMENT RENFORCER LA RÉPONSE DES PARTIES PRENANTES AUX PROBLÈMES DE RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT ? - 58 -

A. DES SOLUTIONS EXISTENT ACTUELLEMENT MAIS NE RÉPONDENT PAS AUX BESOINS .. - 58 -

- 1. Dispositifs de gestion des stocks..... - 58 -*
- 2. Une coopération européenne insuffisante - 61 -*
- 3. Pourquoi ces mesures sont-elles insuffisantes ?..... - 61 -*
- 4. Les États-Unis ont mis en place des mesures permettant de diminuer le nombre de médicaments en rupture - 62 -*

B. DE NOMBREUSES PROPOSITIONS PROVIENNENT DES RAPPORTS D'ENQUÊTE ET DU CONTEXTE ACTUEL	- 64 -
1. <i>Mise en contexte des rapports</i>	- 64 -
2. <i>Regard critique sur les propositions des différents rapports</i>	- 65 -
a) Propositions réglementaires	- 65 -
- Il faut redéfinir les médicaments indispensables et essentiels, ainsi que les critères de leur intégration en tant que MITM.....	- 65 -
- L'accès à l'information et aux données doit être revue pour mieux comprendre les ruptures, leurs causes et anticiper leurs solutions	- 67 -
- La révision des procédures d'appel d'offres semble indispensable	- 68 -
- Une simplification des demandes des variations minimales d'Autorisation de Mise sur le Marché est réclamée par les industries de santé	- 68 -
- Les innovations autour de nouveaux moyens de production et méthodes de synthèse de principes actifs et d'excipients sont intéressantes sur le long terme mais présentent quelques limites.....	- 69 -
b) Propositions économiques	- 71 -
- Le soutien à l'industrialisation	- 71 -
- La révision de certains articles de l'accord-cadre entre le CEPS et le Leem et du PLFSS permettrait de donner des leviers de production et/ou de commercialisation de spécialités pharmaceutiques indispensables	- 73 -
c) Propositions induites par la crise sanitaire de la COVID-19	- 74 -
- La nationalisation de certaines industries et la création d'un pôle public du médicament est une idée qui se développe, mais qui ne répond pas à des objectifs viables, et est contre-productive.	- 74 -
- Des investissements et un plan de relance ont été annoncés et s'accompagnent de premiers exemples de réindustrialisation.....	- 75 -
- Renforcer la coopération européenne permettrait de mieux préparer les crises sanitaires et de renforcer la puissance de négociation des pays.	- 77 -
- D'autres pays, comme les États-Unis, mettent en place des mesures que l'on peut qualifier de protectionnistes.....	- 78 -

3. Quelques propositions complémentaires.....	- 79 -
- La création d'un stock stratégique de médicaments indispensables à une échelle nationale permettrait de faire face à des tensions d'approvisionnement sans créer des situations de « sur-stockage »	- 79 -
- Pourquoi ne pas valoriser la diversification des sources d'approvisionnement et des sites de production ?	- 81 -
C. L'HARMONISATION INTERNATIONALE OU LA NÉCESSITÉ D'UNE RÉPONSE INTERNATIONALE ET COORDONNÉE ?	- 82 -
D. 14 PROPOSITIONS ONT ÉTÉ FORMULÉES POUR ACCOMPAGNER LA RÉOLUTION DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT	- 84 -
E. TOUTES CES MESURES PEUVENT S'APPLIQUER S'IL Y A UNE PRISE DE CONSCIENCE DE TOUTES LES PARTIES PRENANTES	- 87 -
IX. LA RÉOLUTION DES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT CORRESPOND DONC À UNE URGENCE DE SANTÉ PUBLIQUE	- 89 -
X. LISTE DES ABRÉVIATIONS	- 92 -
XI. LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	- 95 -
XII.PRINCIPAUX ÉLÉMENTS BIBLIOGRAPHIQUES	- 96 -
XIII. ANNEXES	- 112 -
A. INTERVIEW DU DOCTEUR PHILIPPE PONCET : MÉDECIN ANESTHÉSISTE-RÉANIMATEUR À CAEN	- 112 -
B. RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX RAPPORTS UTILISÉS POUR LA RÉDACTION DE LA THÈSE....	- 116 -
1. Académie nationale de Pharmacie : Rapport sur l'indisponibilité des médicaments indispensables	- 116 -
2. Note de synthèse du Sénat : Mission d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins	- 122 -
3. Rapport au Premier Ministre par Jacques Biot : Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels	- 126 -

*« La maladie ne se guérit point en prononçant le nom du médicament,
mais en prenant le médicament. »*

Sankara, issue de Viveka Chudamani

Les ruptures d'approvisionnement : Problème de Santé Publique ?

La santé a toujours été considérée comme un sujet préoccupant pour les populations. L'État et les pouvoirs publics jouent un rôle très important en matière de santé publique. Mais, la notion d'accès aux produits de santé est régulièrement mise à mal par les économies à réaliser et les enveloppes budgétaires à respecter.

La thématique des ruptures d'approvisionnement est d'autant plus intéressante qu'elle implique de nombreuses parties prenantes tant dans le secteur privé que public. De plus, la situation sanitaire actuelle, dominée par la pandémie de COVID-19, a accentué le phénomène et a provoqué également l'apparition de nouvelles pénuries.

Ainsi, les ruptures d'approvisionnement des médicaments et des dispositifs médicaux sont-elles considérées comme un sujet récurrent depuis de nombreuses années. Mais, vu l'ancienneté de la situation, nous sommes en droit de nous demander si cela représente une réelle préoccupation de santé publique, tant les réponses apportées par les acteurs de la chaîne du médicament et les pouvoirs publics tardent à se mettre en place.

S'agissant du pharmacien, qu'il soit en officine, à l'hôpital, au sein d'un grossiste-répartiteur ou en industrie, il est présent à chaque étape de la chaîne du médicament et se rend donc compte des nombreuses tensions et des conséquences sur les patients.

Si l'Académie de Pharmacie évoque ce sujet de façon récurrente depuis 2008, la mention de ces ruptures n'apparaît qu'en 2011 dans un rapport rédigé par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) sur le circuit du médicament à l'hôpital.

Quant aux chiffres, il a été signalé 44 ruptures et tensions d'approvisionnements en 2008, chiffre en perpétuel augmentation jusqu'en 2014, suivi d'une légère diminution en 2015 avant d'atteindre un nouveau record de 1499 références en 2019, soit un nombre multiplié par 20 en 10 ans. Depuis 2019, les conséquences de ces ruptures sur la prise en charge des patients et la perte de chance de traitement commencent à être référencées.

La crise sanitaire du Coronavirus s'étalant sur 2020 a exacerbé les causes et les conséquences des pénuries sur la santé des patients et montré l'importance stratégique de sécuriser les accès aux médicaments pour tous.

Ces situations mettent en danger un nombre croissant de patients. En effet, des instances représentatives des malades lancent des appels à l'aide pour remédier à ces problèmes. La Ligue nationale contre le cancer, en septembre 2020, a même appelé à prendre des mesures et des sanctions contre les laboratoires pharmaceutiques ne mettant pas à disposition les médicaments.

Certes, les industries de santé ont leur part de responsabilité mais les ruptures d'approvisionnement trouvent de nombreuses causes chez d'autres acteurs.

C'est pourquoi nous avons fait le choix d'appréhender la notion de ruptures d'approvisionnement des médicaments au travers de la problématique de Santé Publique.

Nous définirons donc ce que sont les ruptures d'approvisionnement et en chercherons les causes.

Puis, nous caractériserons la notion de Santé Publique et nous nous attacherons à la prise en compte du sentiment du patient face à ces pénuries.

Enfin, nous aborderons les propositions faites par les parties prenantes pour y remédier en analysant leur bien-fondé.

V. Les ruptures d’approvisionnement : définitions et principales causes

A. Définitions

Il est important de définir plusieurs notions qui permettent de restituer le contexte des ruptures et tensions d’approvisionnement de nombreux médicaments ou produits de santé indispensables à chaque étape de fabrication et de distribution.

1. Rupture et tension : différences

Les ruptures d’approvisionnement ayant des causes multifactorielles, il convient de les définir pour comprendre le sujet que nous souhaitons traiter en se fondant sur les textes de loi en vigueur. Trois situations peuvent se présenter :

- La **Rupture d’Approvisionnement** définie par l’Art. R. 5124-49-1 du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 comme « l’incapacité pour une pharmacie d’officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l’article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures »¹ ;
- La **Tension d’Approvisionnement**, définie par Les Entreprises du Médicament (Leem) comme la situation où « le fabricant dispose d’une quantité insuffisante de médicaments, d’où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. Un risque de rupture est identifié »² ;
- La **Rupture de Stock**, que le Leem définit comme une « rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications. Soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n’est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n’est pas totalement conforme aux normes exigées ».

Nous pouvons donc en conclure que la rupture de stock ne concerne que la production du médicament par une industrie pharmaceutique ou un sous-traitant pouvant faire face à des problèmes de qualité. La tension d’approvisionnement provient du fabricant alors que la rupture

¹<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026426883&categorieLien=id>

²<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>

d'approvisionnement inclut tous les acteurs de la chaîne de fabrication en ajoutant le dépositaire, le grossiste-répartiteur, les professionnels de santé dont les pharmaciens et les patients.

2. Supply Chain et position de chaque partie prenante

La **Supply Chain** correspond à la chaîne de distribution du médicament et selon l'Académie nationale de Pharmacie, il s'agit de « l'ensemble des ressources, moyens, méthodes, outils et techniques destiné à piloter le plus efficacement possible la chaîne globale d'approvisionnement depuis le premier fournisseur jusqu'au client final. Il s'agit, poste par poste, et étape par étape, d'estimer au plus juste les besoins, les disponibilités et les capacités, afin de mieux synchroniser les éléments de la chaîne globale d'approvisionnement et de fabrication. » Le Leem propose un schéma détaillant plus en détail cette chaîne logistique³.

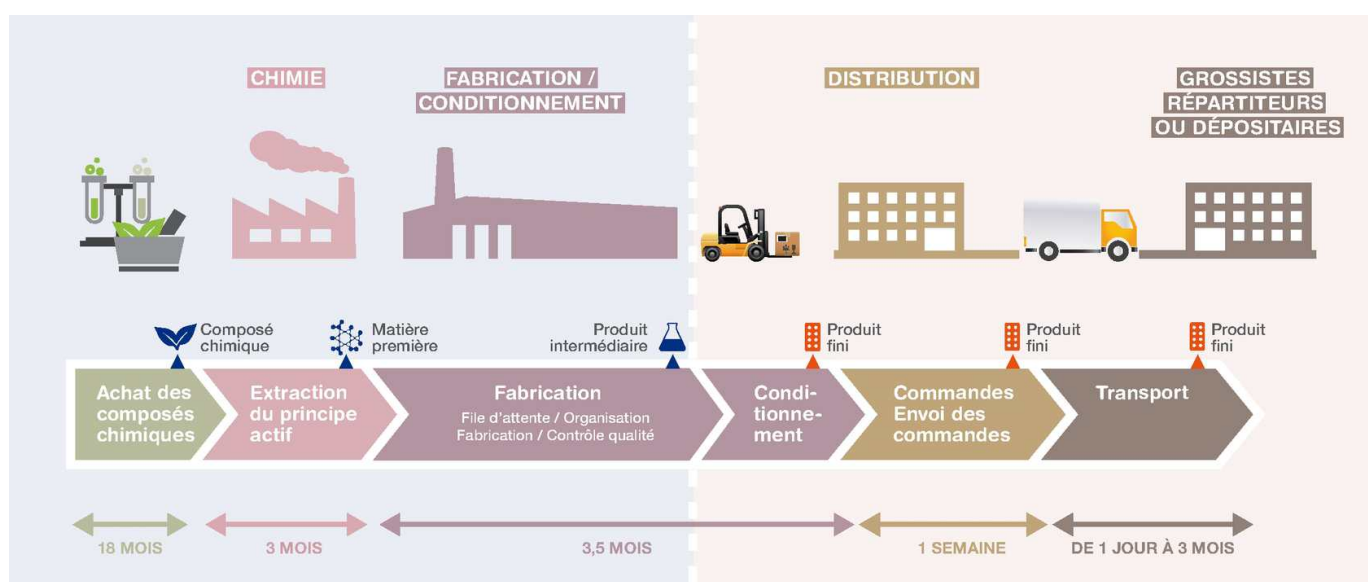


Image 1 : Supply Chain du médicament (source Leem)

³<https://www.leem.org/presse/alerte-aux-ruptures-de-medicaments>

3. Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

La rupture d'approvisionnement est d'autant plus préoccupante lorsqu'elle concerne des catégories de médicament, considérées comme importantes et sans alternative équivalente possible. Plusieurs définitions existent :

- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM) rassemble ces spécialités pharmaceutiques sous l'acronyme MITM, pour Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur. Ce sont « tout produit susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représentant une perte de chance importante pour les patients, au regard du potentiel évolutif de la maladie, ou pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national. » Ces médicaments et vaccins sont définis dans la loi de modernisation du système de santé de 2016, à l'article L. 5111-4 du code de la santé publique et mentionnés par l'arrêté du 26 juillet 2016.
- Au-delà de cette définition, l'accord signé entre le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et les syndicats des entreprises du médicament (Leem) a une approche plus réduite de la notion de médicament indispensable, en ne prenant en compte que le fait que le besoin thérapeutique ne soit plus couvert en cas de disparition d'un médicament.
- Enfin, la définition faite par l'Organisation Mondiale de la Santé diffère des deux précédentes puisqu'elle parle de « médicaments essentiels » répondant « aux besoins de santé prioritaire d'une population⁴ ».

4. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'AMM est indispensable pour toute commercialisation de médicament. Elle est donc soumise à un accord de la part de l'ANSM et/ou de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Dans un but d'harmonisation et afin de permettre un accès plus rapide à de nombreux marchés internationaux, le format de cette autorisation est un document commun aux États-Unis, à l'Europe et au Japon appelé le CTD, pour Common Technical Document. Ce format, souvent représenté par un triangle comme ci-dessous, s'accompagne toujours du Résumé des

⁴https://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/

Caractéristiques du Produit, de la notice du patient et des informations sur les conditionnements primaire et secondaire du médicament.⁵

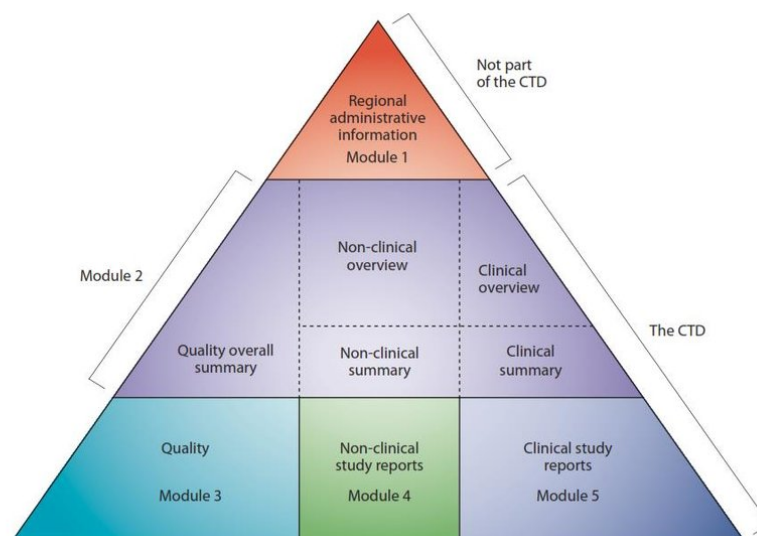


Image 2 : Triangle du Common Technical Document⁶

Ainsi, doit-il contenir toutes les informations concernant la qualité afférente au produit et à toutes ses étapes de fabrication. Cela inclut la sécurité et l'efficacité du médicament, avec l'ensemble des preuves précliniques et cliniques, qui pourront être amenées à évoluer au cours de sa commercialisation. Plusieurs procédures d'autorisation, dépendant du type de médicament, sont disponibles et s'exercent à un niveau européen. Elles permettent ainsi d'avoir une reconnaissance mutuelle dans tous les pays européens ou certains uniquement.

⁵<https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>

⁶https://www.researchgate.net/figure/Triangle-du-Dossier-Technique-Commun-CTD-Le-CTD-est-organise-en-5-modules-Le-module_fig2_324536906

B. Les principales causes

De nombreux rapports tentent de rassembler les causes probables de rupture d'approvisionnement à deux niveaux : le premier affectant la production des matières premières et des produits finis, et le second en aval de la fabrication, c'est à dire au moment de la distribution des médicaments (commande, envoi, transport et paiement entre autres).

Pour les étudier, doivent être pris en compte les constats faits par l'Académie nationale de Pharmacie en 2018⁷, le rapport du Sénat de 2018⁸ et l'atelier presse réalisé par le Leem en 2019, ainsi que toutes les actualités faites sur ce sujet depuis plusieurs années. Puis, la mission stratégique, demandée par le Premier Ministre suite à tous ces rapports, permettra de renforcer ces constatations et d'apporter de nombreuses données chiffrées.

L'intérêt est de répartir ces causes en fonction du cycle du médicament et de la place de chaque partie prenante dans ce cycle, avec :

- Les aspects réglementaires comprenant les évolutions au niveau de l'Autorisation de Mise sur le Marché et la perte de brevet ;
- Les contraintes de production et de qualité des produits de santé ;
- Les problèmes de fixation de prix, d'augmentation de la demande mondiale des médicaments et de leur distribution.

Il est à noter que le Leem propose une répartition assez détaillée des causes des ruptures d'approvisionnement⁹ :

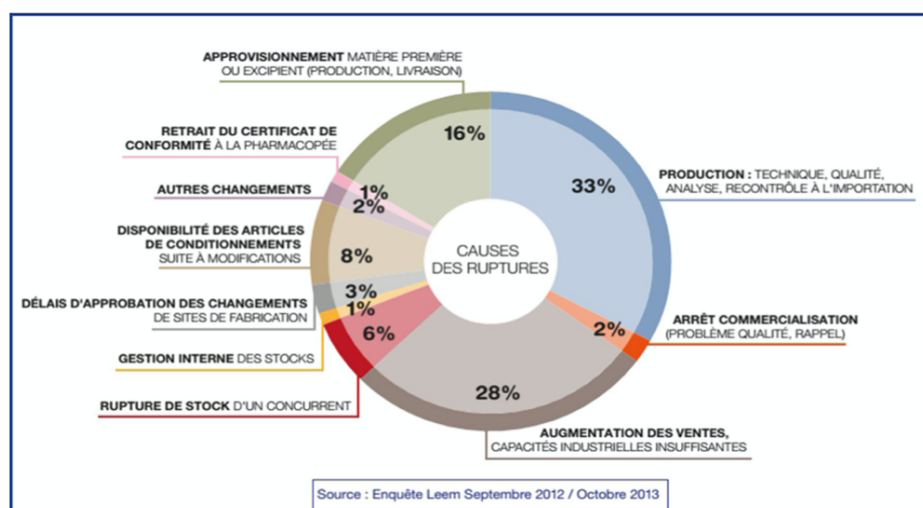


Image 3 : Répartition en pourcentage des causes de rupture d'approvisionnement

⁷https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

⁸<https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>

⁹https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf

1. La perte des brevets et le désengagement des industries

La durée de vie temporaire des brevets fait qu'au bout de 20 ans, dont à peine une dizaine d'années est consacrée à la commercialisation, ces derniers ne relèvent plus de la propriété exclusive du laboratoire. Cette perte s'associe à une baisse importante du chiffre d'affaires avec l'arrivée du générique, dont le prix est basé entre -40% et -60% du prix du princeps. En France, le médicament princeps subit une baisse systématique de son prix de 20% dès que le brevet est tombé et de 12,5% 18 mois après le début de commercialisation du générique¹⁰. Pour les médicaments dits « Blockbuster », c'est à dire réalisant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires par an¹¹, cette perte de brevet a donc des conséquences économiques assez importantes pouvant amener le laboratoire fabriquant à ne plus investir dans sa production.

Dans de nombreuses littératures, la survenance des ruptures d'approvisionnement est documenté à partir de la fin du XX^{ème} siècle ou début du XXI^{ème} siècle. Cette période correspond également à l'arrivée des premiers génériques sur le marché français.

L'ANSM, dans son rapport sur les génériques publié en 2012¹², rappelle leur intérêt économique ainsi que l'historique de leur arrivée sur le marché et de leur développement. Cette notion a été définie par la Commission de la Concurrence comme étant un médicament ayant perdu son brevet, mais en ne tenant pas compte de la notion de bioéquivalence et de sécurité du médicament. Pour y remédier, une définition plus précise du médicament générique a été faite dans le Code de Santé Publique en 1996 selon laquelle celui-ci « a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

La création d'un répertoire des génériques en 1998 a également facilité la substitution des médicaments de référence par les génériques d'un même groupe. A cela se sont ajoutées diverses mesures économiques, comme la possibilité de faire des remises plus importantes et la garantie d'une marge supérieure pour les pharmaciens d'officine. Depuis, la part des génériques, ainsi que la création de nouveaux groupes au sein du répertoire ne cessent

¹⁰https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-62.pdf

¹¹<https://capitalfinance.lesechos.fr/analyses/dossiers/pharma-la-nouvelle-donne/mur-des-brevets-la-fin-dun-monde-108185>

¹²[https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/012](https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/012)

d'augmenter, entraînant ainsi un désengagement des laboratoires princeps sur certaines spécialités réalisant un faible chiffre d'affaires.

Ainsi, ces différents paramètres expliquent pour partie la diminution de la production, voir même le retrait de certaines spécialités pharmaceutiques issues des laboratoires princeps. La conséquence est donc une concentration des unités de production pouvant fabriquer au prix souhaité, complexifiant l'approvisionnement. Les prix étant plus bas, un plus grand nombre de personnes peuvent avoir accès à ces traitements. Mais, dans certains cas, la production ne peut suivre.

2. Des réglementations complexes et rigides

a) Évolutions de la réglementation

Ces évolutions ont pour conséquence de provoquer des allongements en terme de délai de production et de libération des lots, et de complexifier les conditions nécessaires pour produire. En effet, les nouvelles réglementations prennent en compte le respect des mesures environnementales et nécessitent de prévoir des modifications de conditionnement, qu'il soit primaire ou secondaire, tout en devant anticiper d'éventuels défauts de qualité.

Tout d'abord, il est important d'évoquer les dispositions réglementaires régissant les MITM, dont la plupart sont d'anciennes spécialités pharmaceutiques et donc soumises aux procédures d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) nationales, c'est à dire propres à chaque pays. La mission stratégique sur les pénuries de médicament, en se basant sur les chiffres de l'ANSM, évoque que « 65% des MITM signalés en rupture de stock avaient une procédure d'AMM nationale ».

Cela signifie que chaque modification d'AMM doit être déclarée séparément dans chaque pays, provoquant des retards dans la mise à jour et la commercialisation des spécialités. De plus, chaque pays considère les variations d'AMM de façon différente et avec un coût variant également.

Par ailleurs, l'Académie nationale de Pharmacie évoque un important alourdissement des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), répertoriées dans un manuel passant de 50 à 300 pages et relevant d'une gouvernance européenne ou internationale. Les BPF sont définis, selon l'OMS, comme un des éléments de l'assurance de la qualité, garantissant que les produits sont

fabriqués et contrôlés de façon uniforme, et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché.

Les évolutions sont, pour la plupart, considérées comme des variations majeures, dites de type II, de l'AMM, avec des répercussions sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. Ces variations sont déposées et traitées de la même façon pour tous les médicaments, qu'ils soient considérés ou non comme un MITM. D'un point de vue réglementaire, la France respecte bien les délais de traitement de ces variations, devant être entre 60 et 90 jours, en application du Règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008. Malheureusement, ces délais ne sont pas respectés par tous les états membres de l'Union Européenne, avec des délais pouvant aller jusqu'à 30 mois¹³. De même, ces mêmes variations ne sont pas soumises aux mêmes exigences dans les autres régions du monde¹⁴.

Country/Region	Regulatory agency	Approximate timelines	
		Minor	Major
Argentina ⁴²	ANMAT	180 days	180-240 days
European Union ³⁷	EMA	Type IAIN: 30 days Type IB: 30 days	Type II: 30-90 days Type II extension: 210 days
Japan ⁴³	MHLW, PMDA	30 days	365 days
India ³⁷	CDSCO	90 days	180 days
Saudi Arabia ³⁷	SFDA	Type IA: 60 days Type IB: 120 days	Type II: 145 days
Singapore ³⁷	HSA	MIV-1: 120 days	MAV-2: 180 days MAV-1: 180-270 days
South Africa ⁴¹	MCC	Type A: 0 days Type B: 30 days	Type C: ~ 730 days
USA ⁴⁴	FDA	Moderate: 0 - 30 days	Prior approval supplement (PAS): 180-300 days
WHO prequalification programme ⁴⁵	WHO/national RAs	Minor (N): 30 days Moderate (R): 365 days	Major (A): 90-150 days

Key: ANMAT - National Administration of Drugs, Foods and Medical Devices, CDSCO - Central Drug Standard Control Organisation, EMA - European Medicines Agency, FDA - Food and Drug Administration, HSA. - Health Sciences Authority, MCC - Medicines Control Council, MHLW - Ministry of Health, Labour and Welfare, PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, SFDA - Saudi Food and Drug Authority

Image 4 : Délai approximatif d'approbation des modifications d'AMM dans différentes régions du monde

Comme l'évoque l'Académie de Pharmacie, le Canada peut considérer une variation comme mineure (de type Ia ou Ib), laquelle peut être réputée accordée en cas « d'absence de décision

¹³STP Pharma Pratiques - volume 26 - n°6 - novembre-décembre 2016, p 312 - Commission SFSTP présidée par N. Beaudoux

¹⁴<http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Medicine-and-vaccine-shortages-EIU.pdf>

expresse dans le délai de 30 jours après réception de la demande »¹⁵, alors que, dans d'autres pays, une évaluation, synonyme d'allongement des délais, peut être nécessaire.

Compte tenu des multiples réglementations propres à chaque région du monde, de nombreux pays adoptent leurs propres critères de qualité pour la production et la libération des lots. Une harmonisation internationale, à l'initiative de l'International Conference of Harmonisation (ICH) réunissant les agences de sécurité des États-Unis, de l'Europe et du Japon, a été mise en place pour le format et le dépôt de l'AMM. Par contre, elle ne concerne pas les modifications des critères de « qualité du médicament en phase de production ». Il en est de même pour celles relatives au conditionnement et de notice, qui sont très disparates entre les pays.

Les conséquences sont nombreuses. Les laboratoires pharmaceutiques, pour des questions de coût, entament une spécialisation des sites de production pouvant produire le même type de médicament. Ainsi, un médicament n'est produit que sur très peu de lignes, ce qui augmente le risque de rupture ou de tension.

Nous pouvons également évoquer la mise en place, en 2019, de la sérialisation correspondant à un numéro de lot individuel par boîte de médicament. Certes, les autorités n'ont évoqué aucune rupture au moment de l'application de cette réglementation. Mais le Leem a évoqué des tensions et retards de libération de lots en amont de l'application, dus à des arrêts de chaîne de production pour pouvoir se mettre en conformité.

Les rapports d'informations des différentes instances évoquent également les évolutions décidées par une gouvernance nationale, avec, pour exemple, les modifications sur les conditionnements des médicaments ayant une contre-indication chez les femmes enceintes. Ces décisions peuvent avoir des impacts sur les tensions d'approvisionnement, même si, dans l'exemple mentionné précédemment, aucune déclaration de rupture ou tension sur les médicaments concernés n'a été faite.

Un autre exemple¹⁶ assez marquant de décision réglementaire est l'arrivée sur le marché de la nouvelle formule du LEVOTHYROX®, médicament à marge thérapeutique étroite indiqué dans le traitement de l'hypothyroïdie.

¹⁵[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Modifications-d-AMM/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Modifications-d-AMM/(offset)/4)

¹⁶<https://sante.lefigaro.fr/article/l-affaire-du-levothyrox-en-10-dates-cles/>

Suite à plusieurs inspections de l'ANSM, il a été démontré que la teneur en principe actif de cette spécialité variait « au cours du temps » à cause d'un excipient à effet notoire, le lactose. Ainsi, cette même autorité de santé a demandé au laboratoire Merck® de changer cet excipient pour s'assurer d'une meilleure stabilité. Cette nouvelle formule est donc lancée, en 2017 et dans un premier temps, en France mais de nombreux patients ont déclaré des effets indésirables. Le Ministère des Solidarités et de la Santé a demandé le retour de l'ancienne formule, qui n'était plus commercialisée en France mais dans d'autres pays européens. Les quantités ont donc été limitées et ne pouvaient pas couvrir les besoins des malades. Il a été mis en place des mesures de prescription et délivrance strictes. Nous pouvons donc parler d'une situation de rupture liée à des problèmes réglementaires et à un manque de communication de l'ensemble des acteurs du médicament auprès des patients. Mais à ce jour, à la demande de l'ANSM, l'ancienne formule est toujours distribuée en France et ce jusqu'à fin 2021¹⁷ grâce à l'importation de boîtes provenant d'abord du marché allemand puis du marché russe.

L'évolution de la réglementation concerne également les principes environnementaux et le développement des normes concernant la Responsabilité Sociétale des Entreprises (RSE). En effet, selon un autre rapport de l'Académie nationale de Pharmacie intitulé « Médicaments et environnement »¹⁸, la France, comme d'autres pays européens, a voté des règles très strictes de protection et de préservation des eaux et écosystèmes entourant les sites de production. De manière encore plus précise, les laboratoires déposant une AMM, une extension ou une variation de type II, ont l'obligation, depuis 2004, de joindre à cette demande une évaluation du risque environnemental (ERA) qui ne peut, cependant, pas constituer un critère d'exclusion et ne concerne pas certains produits dont les vaccins. Le rapport du Sénat mentionne que ces normes concernent encore davantage les médicaments injectables et cytotoxiques, prescrits dans de nombreux cancers et cités parmi les plus concernés par les ruptures d'approvisionnement.

b) Un outil industriel de production dégradé en France et en Europe

Nous pouvons évoquer le cas particulier des vaccins dont l'ANSM définit la période de production entre 6 et 22 mois¹⁹ en fonction du type de vaccin. Le rapport de l'Académie de Pharmacie évoque un nombre limité de laboratoires pharmaceutiques, et donc d'unités de

¹⁷<https://www.lefigaro.fr/economie/levothyrox-l-ancienne-formule-finalement-disponible-jusqu-a-fin-2021-20200810>

¹⁸https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Medicaments_Environnement_2019.04.24_VF.pdf

¹⁹[https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/(offset)/0)

productions en capacité de produire les antigènes et les différentes présentations de vaccins spécifiques pour chaque pays.

Pour sa part, le Leem fait état, en se basant sur le rapport fait par l'Inspection des Affaires Sociales en 2014, d'une fabrication des principes actifs estimée entre 60% et 80% hors de l'Union Européenne, avec une réduction du nombre de fournisseurs possibles, contre 20% dans les années 1980. Les chiffres évoqués par l'EMA sont encore plus probants avec 80% des substances pharmaceutiques actives fabriquées hors de l'Union Européenne. En effet, un article publié par Voxeurope²⁰ détaille ce propos et s'appuie sur des chiffres provenant du cabinet de conseil Charles Rivers Associates. Il est ainsi montré la part de marché des plus gros vendeurs d'Ingrédients Pharmaceutiques Génériques Actifs (IPA) pour les pays européens. Cela permet de confirmer le statut de leader de la Chine (33%) et de l'Inde (25%) qui représentent donc 58% du marché. Il faut cependant préciser que les États-Unis ne font pas partie de ce classement.

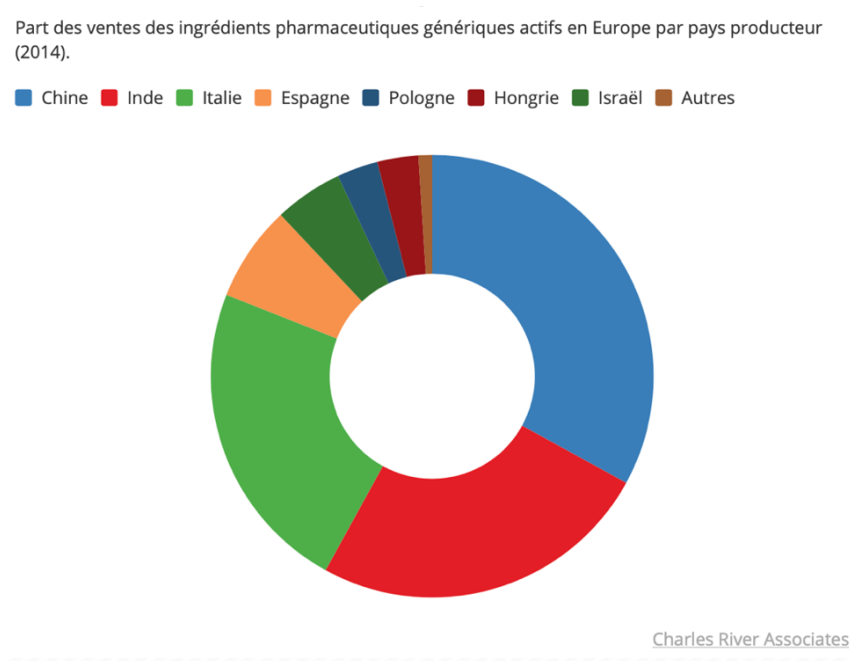


Image 5 : Part de marché des IPA en Europe
Sources : Charles River Associates

A cet égard, l'Université de Yale a mené une étude²¹, suite à la déclaration du Coronavirus, sur la dépendance des pays occidentaux de la production pharmaceutique des pays asiatiques. Il en ressort que le pourcentage de production des Principes Actifs sur le sol américain se situe à 28% alors que, selon la Food and Drug Administration²² (FDA), les unités de production

²⁰<https://voxeurop.eu/fr/2020/industrie-pharmaceutique-5124466>

²¹<https://yaleglobal.yale.edu/content/medicine-shortages-south-china-morning-post>

²²Équivalent américain de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

chinoises habilitées à produire pour le marché américain ont doublé entre 2010 et 2019. En effet, outre les salaires plus faibles, les coûts d'énergie et d'eau sont plus abordables et les mesures sur l'environnement sont moins contraignantes.

Après avoir évoqué le cas de la production à un niveau européen, il est important de regarder cette répartition dans la fourniture en médicaments et principes actifs à un niveau français. Ainsi, des données émanant de l'ANSM et décrites dans la mission d'information réalisée par Jacques Biot²³ met en exergue un autre constat. Il relève que la localisation des sites fournisseurs et fabricants de matières actives pour les médicaments fabriqués sur le sol français se situe, en grande majorité, en Europe.

Mais, de nombreuses interrogations se posent car au-delà de ces données, une zone d'ombre plane sur la qualité et la provenance des achats réalisés par ces fournisseurs, ainsi que sur le détail de la chaîne d'approvisionnement des laboratoires exploitant des médicaments pour le marché français, mais fabriqués hors de la France. Or, cette situation représente la majorité des laboratoires vendant des médicaments en France. Ce rapport préconise donc d'étendre cette étude à l'ensemble des médicaments vendus en France par l'ensemble des laboratoires, qu'ils soient fabricants ou exploitants.

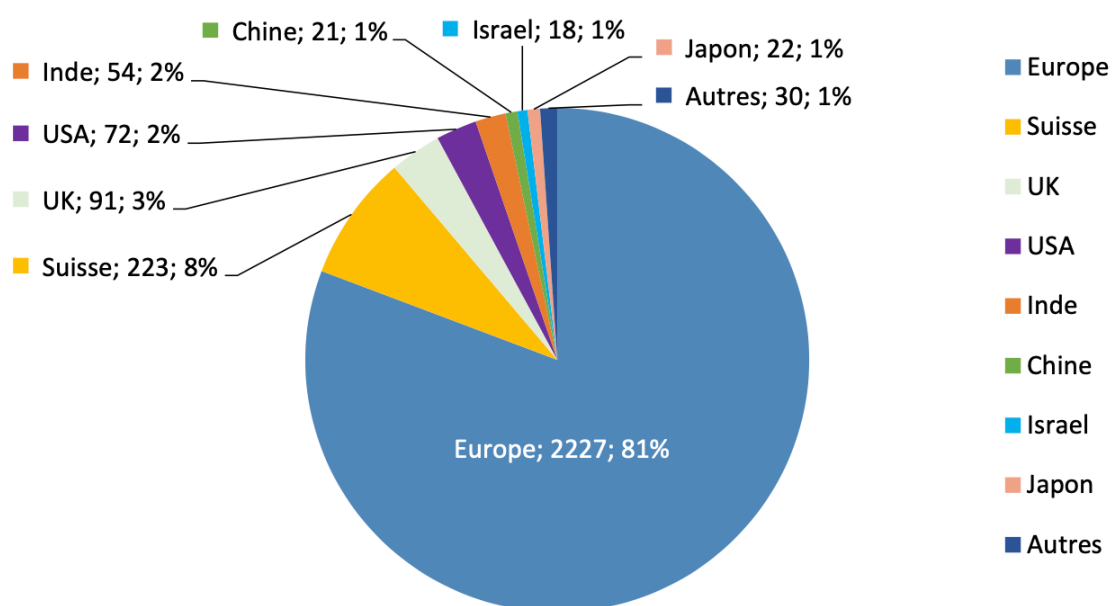


Image 6 : Répartition géographique des sites fournisseurs
Source : Rapport Biot, à partir des données ANSM

²³<https://www.entreprises.gouv.fr/remise-du-rapport-biot>

Les institutions françaises réunissant les laboratoires pharmaceutiques, le Leem et le G5 Santé²⁴, dénoncent, depuis de nombreuses années, la dégradation et la disparition de nombreuses unités de production de médicaments et de produits de santé²⁵. Alors que la France était première en terme de production de médicament jusqu'en 2008, elle est désormais à la quatrième place européenne, et n'a produit qu'une très faible part des nouveaux médicaments mis sur le marché²⁶. Un article fait par le site Pharmanalyses confirme ce constat, en y apportant des précisions sur le portefeuille des médicaments produits en France et l'augmentation des importations. Il précise que « les molécules à forte prescription sont peu produites en France²⁷ » et que de nombreux sites ne sont pas utilisés à leur pleine capacité de production. La mise en redressement judiciaire récente du site lyonnais du sous-traitant Famar® et la vente des autres usines, en raison de leur insolvabilité, témoignent de la difficulté, sur des marchés comme la France, de produire des médicaments anciens, c'est à dire à un coût faible et avec une marge peu élevée.

Enfin, de manière plus précise, l'Académie nationale de Pharmacie, en se basant sur un rapport de l'IGAS sur la politique française en terme de médicaments génériques, estimerait à 5000 le nombre de fabricants de substances actives en Chine, ce qui pourrait représenter plus d'un millier de sites de production. A cela s'ajoute la production des intermédiaires de synthèse faite en Chine et en Inde, représentant 40 à 50% de la production mondiale, soit entre 3000 et 6000 sites. Cet écart montre bien la difficulté pour connaître les chiffres exactes de production. De plus, l'analyse tirée du rapport Biot montre une « absence de visibilité », et donc d'anticipation possible de l'ensemble des acteurs de l'industrie des produits de santé sur les zones de fragilité de la production et de la distribution.

²⁴Cercle de réflexion qui rassemble les principales entreprises françaises de la santé et des sciences du vivant

²⁵<https://g5.asso.fr/le-g5-sante-appelle-a-la-mise-en-oeuvre-de-la-politique-industrielle/>

²⁶https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019_6.pdf

²⁷<https://pharmanalyses.fr/production-de-medicaments-la-france-sort-du-tierce-europeen-de-tete/>

3. De nombreux maillons défaillants dans la chaîne de production

a) Des manques de conformité de plus en plus nombreux

La délocalisation de fabrication des IPA et le nombre important d'unités de production en Chine et en Inde devraient entraîner un important recours aux inspections de site afin de s'assurer de la bonne conformité des sites de production.

Or, l'Académie nationale de Pharmacie estime illusoire l'inspection de ces sites. En effet, si l'on se réfère aux chiffres de l'EMA publiés dans le rapport d'inspection sur les IPA²⁸, seulement 944 unités dites uniques ont été inspectées dont 458 fabriquant pour 9 régions géographiques très importantes. Seulement 226 de ces unités se situent en Inde et 165 en Chine, ce qui reste très faible.

Cependant, le rapport de l'IGAS, évoqué précédemment, révèle d'importants dysfonctionnements dans la production des médicaments et la conformité des sites. La Direction Européenne sur la Qualité des Médicaments (DEQM), en charge des certificats de conformité aux monographies de la Pharmacopée Européenne²⁹ (CEP), a procédé, seulement pour l'amoxicilline faisant partie des MITM, à 2 retraits de licence sur des sites indiens et 2 suspensions sur des sites chinois. La FDA, de son côté, a également déclaré un grand nombre de sites en non-conformité avec les BPF, dont 80 sites en Chine et 63 en Inde³⁰.

Enfin, pour étayer cette situation, nous pouvons évoquer le cas des problèmes de conformité sur les spécialités pharmaceutiques à base de sartan. Le deuxième semestre 2018 a été marqué par la révélation de plusieurs impuretés potentiellement cancérigènes dans de nombreux lots de valsartan destinés, dans un premier temps, au marché européen. Cette détection d'impuretés est due aux procédés de fabrication et de synthèse pouvant former la NDEA ou NDMA. Le marché américain a également été concerné. Les différentes usines incriminées étaient installées en Inde et en Chine. Cette découverte a amené à des retraits des licences attribuées par l'EMA et la FDA et provoqué un contexte de tensions d'approvisionnement ayant mis plusieurs mois avant

²⁸https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-international-active-pharmaceutical-ingredient-api-inspection-programme-2011-2016_en.pdf

²⁹certifie qu'une substance à but pharmaceutique est bien fabriquée et contrôlée selon la monographie équivalente de la pharmacopée européenne

³⁰http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html

d'être résolu. Des contrôles de libération des lots ont été renforcés sur l'ensemble de la production et une demande de révision des procédés de fabrication a été faite par les autorités sanitaires américaines et européennes auprès des laboratoires pharmaceutiques.

Par la suite, de nombreux rapports ont fait état du manque de flexibilité, en lien avec une augmentation préoccupante de la production « en flux tendu ». Le rapport du Sénat l'évoque en mentionnant une diminution des stocks de sécurité et des moyens de production, liée à des raisons économiques et un coût élevé de la gestion de stockage des produits finis.

Si on ajoute à cela la diminution de l'outil de production, les risques de défaillance et d'impossibilité d'accès aux produits ne font que s'accroître. Le rapport Biot donne pour exemple qu'un même médicament peut être commercialisé par plusieurs laboratoires génériqueurs et fabriqués par le même façonnier. Ainsi, tout problème de la chaîne de production a pour conséquence de bloquer la distribution du médicament et de paralyser l'ensemble des laboratoires exploitants.

b) Le contexte environnemental représente une charge nouvelle

Il convient d'évoquer les conséquences des catastrophes écologiques provoquant des tensions d'approvisionnement. En effet, la diminution de l'outil industriel et la réduction des fournisseurs disponibles augmentent le pourcentage du risque aléatoire lié à des causes diverses et indépendantes de la demande. Différents exemples peuvent être mentionnés :

- Les catastrophes naturelles : l'événement le plus marquant de cette dernière décennie est la catastrophe de la centrale nucléaire de Fukushima au Japon. La presse a évoqué le cas de la Protamine, médicament utilisé dans le traitement de certaines hémorragies et dont la fabrication, faite à partir d'œufs de poissons sauvages qui se trouvaient sur une île proche, a été stoppée. Par ailleurs, le rapport du Sénat évoque également l'épidémie de peste qui s'est abattue sur des élevages porcins chinois provoquant des problèmes d'approvisionnement en héparine fabriquée à base de muqueuses porcines provenant de ces élevages.
- Les décisions écologiques des pays : ce point est à relier avec le renforcement des normes environnementales. Afin de diminuer les coûts de fabrication, incluant les mises en conformité des sites, d'un point de vue écologique, de nombreux manufacturiers ont délocalisé la production de matières premières dans des pays appliquant moins de

contraintes. Ainsi, certains pays ont été privilégiés, en premier lieu la Chine et de plus en plus l'Inde. Mais la Chine a également décidé, depuis quelques années, de prendre aussi d'importantes mesures de protection de l'environnement ; si bien que l'Inde reste, pour le moment, l'un des seuls pays pouvant produire certains IPA indispensables. Des pays peuvent aussi décider, pour des raisons de préservation de l'écosystème, d'interdire l'utilisation de fleurs ou végétaux. Ainsi, comme l'indiquait Frédéric Bassi, Président de la section B (Industrie) de l'Ordre National des Pharmaciens (ONP), lors d'un débat sur les ruptures d'approvisionnement organisé par l'Académie nationale de Pharmacie, le Japon a interdit l'utilisation d'une fleur qui se trouvait être le seul moyen de produire un anti-cancéreux.

- La raréfaction des matières premières : cela concerne autant les produits d'origine agricole ou marine comme cités précédemment, que les produits minéraux et les métaux. En effet, selon les propos tenus lors d'une séance de l'Académie nationale de Pharmacie sur les « matières premières pharmaceutiques, mondialisation et santé publique »³¹, certains métaux sont considérés comme stratégiques dans la production pharmaceutique, du fait de leur rareté car ils sont fabriqués dans un nombre très limité de pays et peuvent se retrouver en situation de monopole. Cela peut donc entraîner, si une alternative n'existe pas, une impossibilité de production et donc d'approvisionnement.

³¹https://www.acadpharm.org/dos_public/CR_sEance_thEmatique_20.04.2011_VF.pdf

4. L'augmentation de la consommation mondiale de médicaments et de génériques est également source de tensions

A titre liminaire, une vision d'ensemble du marché mondial du médicament et des produits de santé doit être faite afin de comprendre au mieux les propos développés par la suite. Ce marché est en croissance de 6% depuis 2016, avec un Chiffre d'Affaires global de 1046 Milliards d'Euros en 2019. Ce chiffre est à répartir entre les différents marchés mondiaux, soit les États-Unis en premier et la Chine, désormais deuxième. Celle-ci s'est lancée, selon le plan d'actions du Leem sur les ruptures d'approvisionnement, dans un large plan de sécurisation d'accès aux produits de santé et de la vaccination³². Quant aux marchés européens, ils restent également importants mais, si nous prenons l'exemple de la France qui est le cinquième marché mondial, il est en repli de 2,2% sur les dix dernières années.

En outre, l'augmentation de la consommation mondiale de médicaments, plus précisément le différentiel entre l'offre de spécialités pharmaceutiques et la demande des patients est, selon le Leem, « la première cause de rupture de stock ».

a) Prévisions de consommation : l'exemple des vaccins

Les prévisions de consommation sont faites pour l'ensemble des spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché. Ces calculs sont basés sur les précédents résultats d'exercice, les données épidémiologiques avec la prévalence et l'incidence des maladies ainsi que sur les évolutions des politiques de santé publique et des nouvelles recommandations.

Le cas des vaccins permet d'illustrer l'ensemble de ces calculs, en y ajoutant les autres contraintes des délais de production vues précédemment. Une simple variation des prévisions d'administration, de production ou de recommandation sanitaire peut modifier de façon significative les besoins des populations éligibles à la vaccination.

Si nous prenons l'exemple du vaccin antigrippale, une double cause explique les problèmes de rupture d'approvisionnement. D'une part, sa conception est basée sur la détection des souches virulentes et circulantes, il peut donc être moins efficace une année et fausser les prévisions en terme d'administration. D'autre part, le contexte en terme de politique de santé publique est en

³²<http://www.guidepharmasante.fr/chiffres-cles/les-chiffres-cles-du-marche-du-medicament-3>

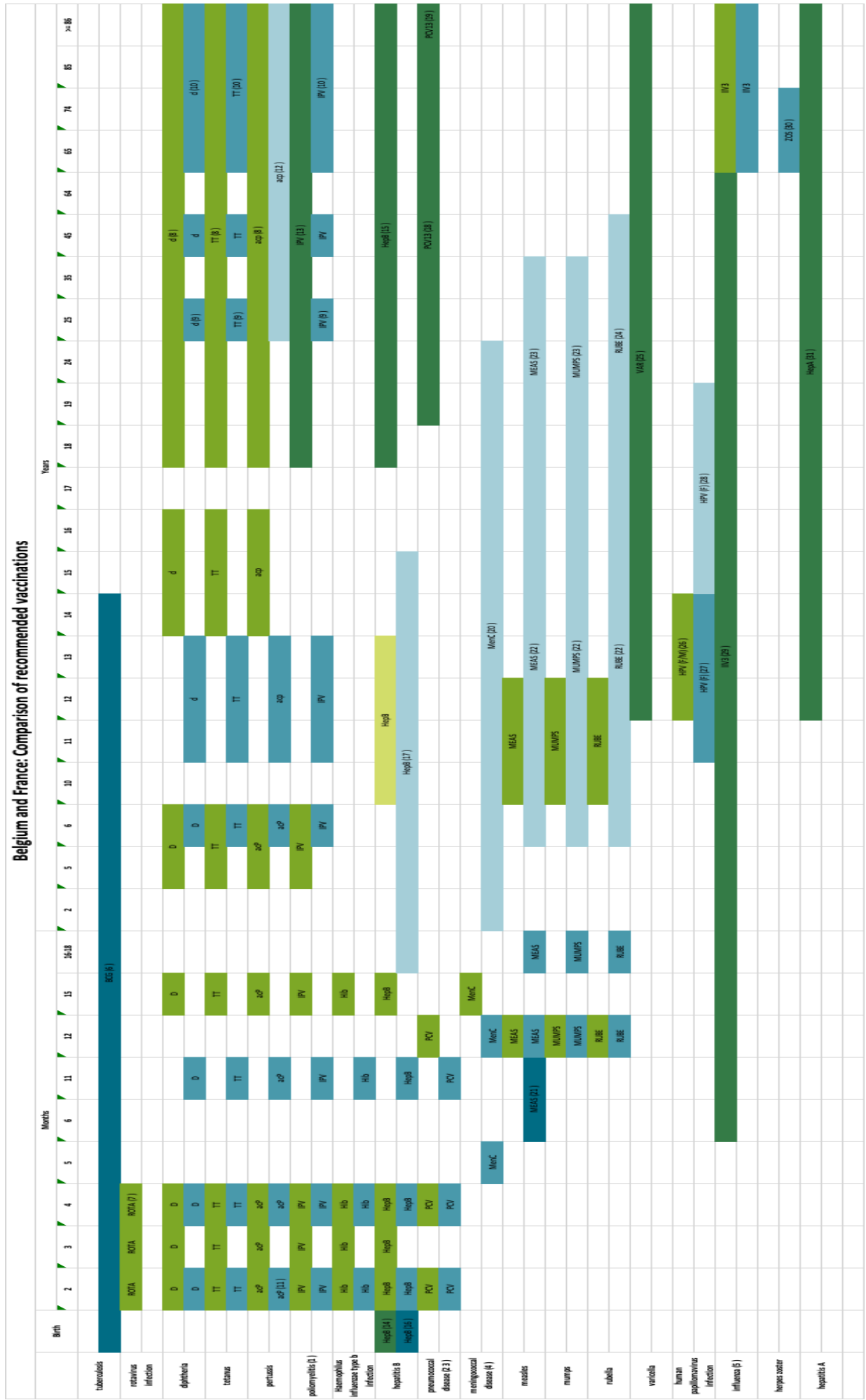
pleine évolution, avec l'expérimentation de la vaccination à l'officine en France. On rappellera également que la Chine mène, depuis le début de la précédente décennie, des vastes campagnes de vaccination contre la tuberculose et la variole entre autres. De plus, de nombreux pays d'Afrique ont mis en place de très importantes campagnes de vaccination, à une large échelle³³.

Le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie évoque également le problème des disparités sur les calendriers vaccinaux entre les différents pays européens, avec pour conséquence l'existence de vingt-deux calendriers. De façon plus pratique, une comparaison de deux calendriers vaccinaux, comme le tableau situé à la page suivante, permet de comprendre les différences en terme d'administration et de références³⁴.

Enfin, une audition du laboratoire Sanofi Pasteur faite pour la rédaction du rapport du Sénat montre que la question du coût n'est pas la principale cause des ruptures d'approvisionnement ; les États-Unis, dont le prix des vaccins est plus élevé qu'en France, « sont également touchés par des ruptures d'approvisionnement. » Le laboratoire évoque comme cause essentielle le développement des campagnes de vaccination, dans de nombreux pays, entraînant une augmentation de 50% de la demande mondiale en vaccin pédiatrique.

³³<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/192560/9789290312109.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

³⁴<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByCountries?SelectedCountry1Id=269&SelectedCountry2Id=76&IncludeChildAgeGroup=true&IncludeChildAgeGroup=false&IncludeAdultAgeGroup=true&IncludeAdultAgeGroup=false>



b) Évolution des prescriptions : l'exemple des corticoïdes

Pour rappel, les corticoïdes sont principalement utilisés dans la gestion de la douleur de nombreuses maladies chroniques et inflammatoires.

La consommation des corticoïdes, plus précisément la prednisone, a fortement augmenté depuis de nombreuses années, et ce, encore plus les cinq dernières années avec un marché, au niveau mondial, passant de 395 Millions de Dollars en 2015 (pour un volume de 4,5 Milliards d'unités) à 528 Millions de Dollars en 2019 (pour un volume de 4,8 Milliards d'unités). Cela témoigne de l'accès, pour de plus en plus de populations, à ce type de traitement.

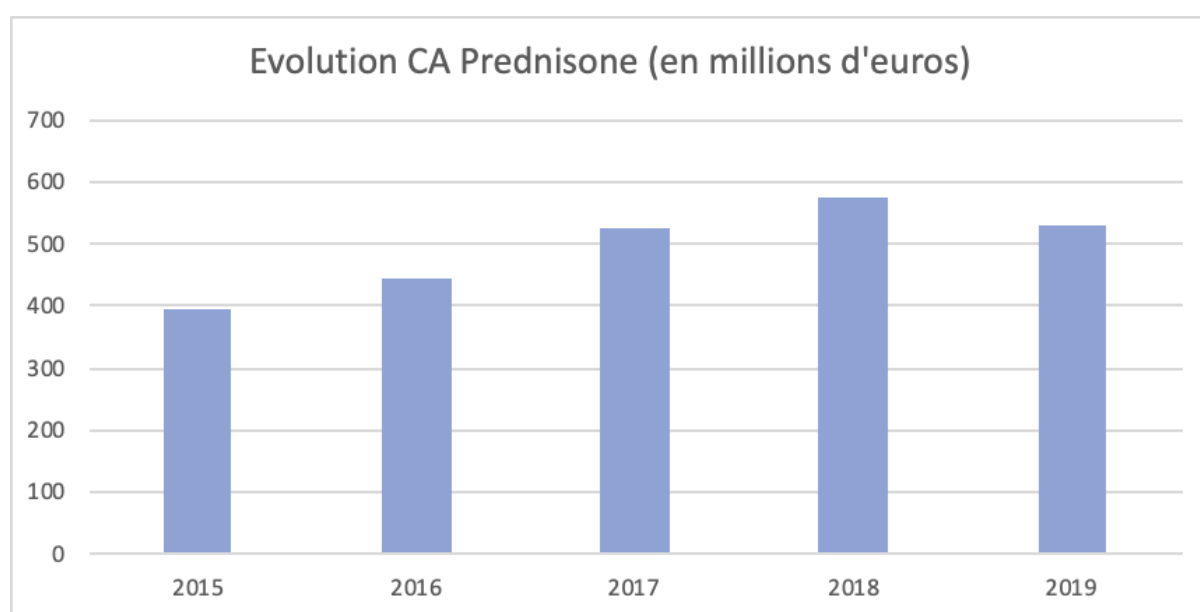


Image 8 : Évolution du Chiffre d'Affaires de la Prednisone entre 2015 et 2019³⁵

Source : IQVIA DATA Analytics

Avec l'augmentation des patients atteints de maladies chroniques (1,3 million de nouveaux cas en 2014, 1,4 million en 2015 et 1,6 million en 2016)³⁶, d'Affections de Longue Durée (ALD) et de la prévalence de nombreux cancers, les douleurs entraînées par ces maladies incitent au recours à ces médicaments permettant ainsi de les soulager.

A l'inverse, l'explosion de l'usine de Jiangsu en Chine en mars 2019 a provoqué la fermeture des usines du secteur, dont deux produisant la matière première destinée à la production de spécialités pharmaceutiques sous forme de comprimés ou d'injectables.

³⁵Données tirées d'IQVIA DATA Analytics

³⁶<https://www.lanutrition.fr/20-millions-de-francais-auraient-une-maladie-chronique>

De plus, les corticoïdes étant des médicaments dits “anciens” (AMM obtenue en 1990), leur prix est très faible, soit 2,35€³⁷ hors honoraires de dispensation pour le CORTANCYL® vingt milligrammes boîte de vingt. En comparaison, le prix de la même boîte a un coût de 9,55CHF (soit 9,03€) en Suisse, soit une différence de 384%.

Un prix si bas empêche d’envisager la production de ces spécialités en France. C’est pour la même raison que nous pouvons citer l’arrêt de production de l’ALTIM® (Cortyzavol) en 2017 ou du DIPROSTÈNE® (Bétaméthasone) en 2019³⁸.

Ainsi, nous avons, d’un côté, une augmentation de la demande mondiale et de l’autre, une diminution de l’outil industriel permettant de produire ces spécialités pharmaceutiques et de répondre aux prescriptions de plus en plus nombreuses, pour des indications de plus en plus larges.

Enfin, les tensions d’approvisionnement sont alimentées par un différentiel de prix entre pays très important amenant à choisir le volume des dotations en fonction des prix appliqués. Cette situation est choquante puisque l’accès à un produit dépend de son prix de vente sans prendre en considération les besoins de la population et son importance dans la prise en charge du patient.

³⁷<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62390849>

³⁸https://www.liberation.fr/chroniques/2019/05/27/mais-ou-sont-passes-nos-corticoides_1729858

5. La politique tarifaire appliquée en France et les appels d'offres pratiqués par les hôpitaux amènent à des contingentements

- a) La fixation des prix et la rigidité de l'enveloppe dédiée aux médicaments sont des facteurs importants d'insécurité

La politique de prix des médicaments et des produits de santé fait que la France exerce, dans de nombreuses classes thérapeutiques, les prix parmi les plus bas d'Europe. De façon encore plus radicale, ces prix sont, « dans 93% des cas », inférieurs au prix moyen observé dans un groupe de cinq pays européens constitués de la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni, selon le plan d'actions du Leem sur les pénuries de médicament.

Cette politique est récurrente depuis plusieurs décennies. En effet, Claude Le Pen, économiste de la Santé, évoque, dès 1995 dans la Revue d'économie financière³⁹, un écart des prix entre pays dû aux différents systèmes de régulation des prix.

Alors que l'Allemagne et les Pays-Bas (considérés comme pays d'Europe du Nord) exercent le système du « prix de référence » pour les officines, c'est à dire que les médicaments, jugés interchangeables, sont classés dans des groupes thérapeutiques et un remboursement plafonné par l'assurance maladie est unilatéralement appliqué pour chaque groupe, généralement équivalent au prix le plus bas ou au prix médian dans celui-ci ⁴⁰. Les pays d'Europe du Sud, dont la France fait partie, ont recours à un système de fixation administrative avec des négociations systématiques entre laboratoires pharmaceutiques et pouvoirs publics.

S'agissant des hôpitaux, les prix sont fixés librement et dépendent des appels d'offres effectués. Pour l'Allemagne et les Pays-Bas, le prix doit être uniforme entre les différents établissements. Il est à préciser que, même si les pays du Nord, et en particulier l'Allemagne, exercent toujours des prix plus élevés que la France, ces pays ont mis en place des négociations et disposent d'une taxe sur la valeur ajoutée plus élevée sur les médicaments, à 7% contre 2,1%⁴¹.

Par ailleurs, en France, la fixation du taux de remboursement et du prix du médicament dépend, avant tout, de deux paramètres que sont, respectivement, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) :

³⁹https://www.persee.fr/doc/ecofi_0987-3368_1995_num_34_3_2193

⁴⁰<https://www.institutmolinari.org/IMG/pdf/germanreferencepricingfr.pdf>

⁴¹https://www.cec-zev.eu/fileadmin/user_upload/cec-zev/PDF/documentation/etudes/Medicaments_etude.pdf

- Le SMR est fixé par la Commission de Transparence et permet de déterminer si le médicament présente suffisamment de paramètres pour être pris en charge par « la solidarité nationale »⁴². Quatre niveaux ont été définis : important, modéré, faible ou insuffisant.
- L'ASMR intègre la notion de comparaison par rapport aux traitements actuellement disponibles, et la valeur ajoutée que ce nouveau traitement peut apporter. L'évaluation se fait selon cinq niveaux, de I (majeur) à V (insuffisant). Ainsi, le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) peut déterminer le prix en se basant sur ce critère, ainsi que sur les volumes prévus.

En outre, il est important de tenir compte, comme cela a été précisé dans la précédente partie, des perspectives de consommation et des stratégies thérapeutiques exercées dans chaque pays. En effet, les marchés structurés peuvent être perçus différemment, avec, par exemple, une antibiothérapie plus développée en France, ou des traitements courants du cœur plus développés en Allemagne ou au Royaume-Uni. Ainsi, la loi du marché étant faite de telle façon que, plus le volume des ventes sera important, plus le prix unitaire sera faible.

En plus de déterminer le prix et le remboursement des nouveaux médicaments, le CEPS effectue, en principe, une réévaluation systématique des médicaments remboursés tous les cinq ans. Cette réévaluation peut être également faite dans différentes hypothèses : un nouveau produit faisant partie de la même classe thérapeutique et apportant une avancée dans la prise en charge de la maladie, une perte de brevet effective accompagnée de l'arrivée des génériques sur le marché. La négociation du prix ne tient pas compte uniquement de l'apport au système de santé, mais d'une logique « médico-économique » qui se développe de plus en plus, comme l'indique le rapport du Sénat. Cependant, cette réévaluation du prix ne tient en aucun cas des coûts de production et de mise à niveau des sites industriels.

Du point de vue de l'Assurance Maladie, au moment du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS), sont fixés un Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) et son pourcentage d'évolution d'une année à l'autre. Depuis de nombreuses années, celui-ci se situe entre 2,3% et 2,5% afin d'éviter une augmentation qui devrait être

⁴²<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>

naturellement^{43,44} autour des 4%. De plus, il est déterminé une enveloppe destinée aux remboursements des médicaments.

Comme l'atteste ce tableau édité par la cour des comptes, dans son rapport sur la fixation des prix des médicaments⁴⁵, et en se basant sur les chiffres de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS)⁴⁶, les dépenses de médicament n'ont pas évolué entre 2008 et 2015, alors que de nouveaux médicaments innovants, et donc plus chers, sont arrivés sur le marché et prennent donc une part de cette enveloppe de plus en plus importante.

	<i>En M€</i>							
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Médicaments remboursables	29 669	30 019	30 146	30 570	29 893	29 290	30 190	29 771
<i>dont pharmacies d'officine</i>	28 451	28 710	28 747	29 054	28 230	27 690	27 307	26 979
<i>dont rétrocession hospitalière</i>	1 218	1 309	1 399	1 516	1 663	1 600	2 883	2 792 (est.)

Source : DREES, les dépenses de santé en 2015.

Image 9 : Dépenses de médicaments remboursables en ville entre 2008 et 2015

Tout ceci nous montre que le fait que le maintien de l'enveloppe destinée au remboursement des médicaments n'évolue pas, que des paramètres comme l'inflation ou les coûts associés aux médicaments ne soient pas pris en compte et que le système de solidarité permet aux patients d'accéder aux traitements les plus innovants ont pour impact de faire baisser le prix des médicaments les plus anciens.

b) La gestion des appels d'offres au sein des Hôpitaux élimine les concurrents

Nous avons pu voir que, pour le marché hospitalier, les prix sont fixés librement et ne dépendent que de l'appel d'offres effectué par l'établissement hospitalier ou le Groupement Hospitalier Territorial (GHT). Ils sont effectifs lorsque le montant estimé de la commande est supérieur ou égal à 221 000 € Hors Taxes. Ces appels d'offres sont soumis à la directive européenne⁴⁷ 014/24/UE sur la passation des marchés publics, garantissant trois principes : liberté d'accès à

⁴³http://www.financespubliques.fr/glossaire/terme/Eco_ONDAM/

⁴⁴<https://www.pourleco.com/les-bases/le-dico-de-l-eco/objectif-national-de-depenses-dassurance-maladie-ondam>

⁴⁵<https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>

⁴⁶<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2015-resultats-des-comptes-de-la-sante>

⁴⁷<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014L0024&from=EN>

la commande publique, égalité de traitement des candidats et transparence des procédures d'achats.

Dans le contexte actuel d'optimisation des coûts et de contrôle de l'ONDAM évoqué précédemment, les différents groupements hospitaliers se réunissent au sein de centrales d'achats ou de groupements de commandes. Ainsi, les établissements hospitaliers disposent d'arguments de négociation auprès des laboratoires pharmaceutiques afin d'obtenir de grandes quantités de médicaments et produits de santé au meilleur prix. La cour des comptes, dans son rapport d'observations des achats hospitaliers de 2017 effectués par l'AGEPS⁴⁸, permet de comprendre les procédures d'achats mises en place. L'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS), est en charge de fournir la quasi-totalité des produits de santé aux différents établissements des hôpitaux publics de l'AP-HP. Elle utilise avant tout deux procédures d'achats, à savoir la mise en concurrence et les marchés négociés sans concurrence, avec des écarts de prix significatifs et des possibilités de négociation plus ou moins importantes.

Les problèmes résultant des appels d'offres sont nombreux et proportionnels à la taille des marchés visés. Un nombre limité d'acteurs de l'industrie pharmaceutique est en capacité de répondre à l'entièreté de l'appel d'offres. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent ainsi se retrouver en situation de monopole et casser l'accès des plus petites structures pharmaceutiques aux gros appels d'offres. Par ailleurs, l'intégralité des commandes ne reposant que sur un fournisseur, et compte tenu des problèmes de production et de qualité évoqués précédemment, le risque de rupture est fortement augmenté. Dans ce cas, de nombreux contrats comprennent une « clause d'achat pour compte », définie par le Leem comme clause contractuelle stipulant que, si un médicament est en rupture, c'est au fournisseur ayant remporté le marché de fournir les quantités demandées, même s'il les paie plus cher en s'approvisionnant auprès d'un autre fournisseur. Certaines auditions réalisées par le Sénat pour la rédaction de son rapport évoquent des prix augmentés de 500 à 2000%. Cela est donc autant délétère pour les laboratoires que les hôpitaux.

De surcroît, la Direction Générale de l'Offre de Soins a mis en place un programme de gestion des achats hospitaliers, appelé programme « Performance hospitalière pour des achats responsables ». Celui-ci a contribué, selon les rapports du Sénat et de l'Académie nationale de Pharmacie, à une « massification progressive des achats hospitaliers ».

⁴⁸<https://www.ccomptes.fr/fr/publications/assistance-publique-hopitaux-de-paris-ap-hp-achats-hospitaliers>

6. La distribution et le phénomène d'exportation à l'étranger des stocks français

Il s'agit d'aborder les comportements qui peuvent être retrouvés chez les professionnels en bout de la chaîne logistique, à savoir les grossistes-répartiteurs et dépositaires et les pharmaciens d'officine et hospitaliers.

a) Difficiles à estimer, la distribution et le comportement des différents acteurs agissent aussi sur les pénuries

Du point de vue de la distribution, des informations erronées ou une mauvaise mise à jour des systèmes d'information sur les quantités de médicaments disponibles peuvent créer des situations de tension, et fausser la gestion des commandes effectuées par les officines et les établissements hospitaliers. De plus, les problèmes au niveau du transport et de respect de la chaîne du froid, bien que minoritaires et rares, peuvent être relevés et avoir des conséquences.

Le phénomène des ruptures d'approvisionnement s'amplifiant depuis de nombreuses années, les pharmaciens ont adapté leur comportement vis à vis des commandes et des gestions des stocks de l'officine. Ainsi, le Sénat évoque-t-il des pratiques de stockage sur-calibré : les officines pouvant accueillir, tant financièrement que structurellement, de plus grands volumes de produits et craignant des futures ruptures ou tensions, vont commander une quantité de produits supérieure à la demande de leur patientèle.

b) Le poids du marché parallèle du médicament sur les ruptures d'approvisionnement n'est plus marginal

L'exportation à l'étranger est communément appelée le marché parallèle du médicament. Il s'agit d'un cas rencontré depuis de nombreuses années et ce, dès la mise en place du marché unique européen en 1992 et la libre circulation des marchandises au sein de l'espace Schengen. Ainsi, Claude Le Pen, en 1995, l'évoquait déjà. Des chiffres plus récents publiés par l'EFPIA montrent les pourcentages de recours aux médicaments issus de l'importation.

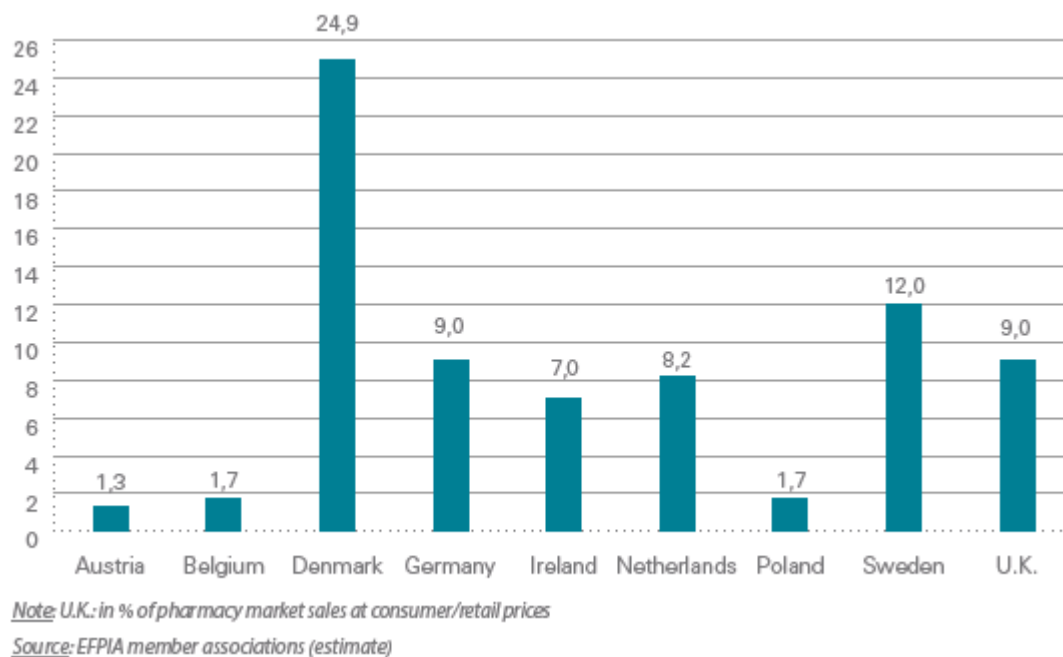


Image 10 : Part de l'importation des médicaments dans 9 pays européens (Source EFPIA)

Ces « échanges » sont réalisés par les réseaux de distribution qui s'internationalisent de plus en plus. Ces situations se concentrent autour de mouvements d'importations des pays pratiquant une régulation des prix vers les pays appliquant un prix de référence. En effet, l'EFPIA a indiqué, dans son rapport sur les tensions d'approvisionnement, que les pharmaciens allemands doivent compter au moins 5% des médicaments issus d'importations parallèles dans leur chiffre d'affaires. Le Quotidien du Pharmacien ajoute même « qu'ils peuvent être sanctionnés s'ils n'en importent pas assez et, à l'inverse, obtenir une prime s'ils dépassent leur quota obligatoire d'importations »⁴⁹.

La Commission Européenne adopte une réponse contrastée face à ces situations qui mettent en difficulté certains pays, en premier lieu les pays d'Europe central comme la Slovaquie et la Pologne et en second lieu la France et l'Italie. Face à cela, certains pays, en raison de leur tentative d'interdire presque entièrement ces ventes, ont même fait l'objet d'une procédure d'infraction. La commission Juncker a clôturé ces procédures et appelé les pays à passer par un « dialogue structuré » pour trouver des solutions⁵⁰. Ainsi, elle rappelle que cette pratique est légale et que les pays sont en droit de prendre des mesures de restriction « à titre exceptionnelle ». De plus, pour la Commission, les ruptures sont causées par les politiques tarifaires appliquées par les États membres.

⁴⁹<https://efpia.eu/media/15427/policy-proposals-to-minimise-medicine-supply-shortages-in-europe-march-2014.pdf>

⁵⁰https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_18_3459

Cependant, comme l'évoque le Quotidien du Pharmacien dans un article nommé « Ruptures de stock : les contradictions européennes »⁵¹, la Pharmacovigilance estime que les importations parallèles peuvent entraîner des ruptures d'approvisionnement provoquant des effets iatrogènes. L'article reprend aussi les propos du commissaire européen au marché intérieur Thierry Breton suite à la demande de clarification d'une députée européenne. Il a confirmé la légalité de ces pratiques et le droit des pays de les restreindre. Il a également affirmé que les importations peuvent contribuer « à prévenir les ruptures d'approvisionnement » grâce au rééquilibrage des marchés. De son côté, l'Union fédérale des syndicats allemands de pharmaciens (ABDA) considère que les obligations d'importations pour les pharmacies allemandes entraînent plus d'inconvénients que d'avantages.

En France, l'ANSM a défini une obligation de déclaration pour les établissements pharmaceutiques souhaitant procéder à ces exportations. De plus, le Sénat rappelle que, conformément à la loi de modernisation du système de santé, ces pratiques ne peuvent pas concerner les « médicaments figurant sur la liste des MITM en rupture ou tension d'approvisionnement »⁵². Cependant, compte tenu des difficultés inhérentes à l'anticipation des demandes, même si un MITM est suffisamment disponible à un instant T, son exportation, même faible, peut créer une tension du fait de nombreux facteurs aléatoires, comme le retard dans les délais de livraison.

Ainsi, ce marché parallèle permet de mettre en avant l'évolution des mouvements d'importations et d'exportations des médicaments en Europe et dans le monde depuis 50 ans.

Un article⁵³, rédigé par des chercheurs du Centre d'études prospectives et d'informations internationales et de l'Université Paris Dauphine, permet d'apporter de nouveaux éléments, à savoir que, la France connaît une stagnation de ses exportations, alors que certains pays comme la Belgique, l'Allemagne, la Suisse et l'Irlande les augmentent et tiennent une place centrale dans les échanges inter-régionaux, surtout en direction des États-Unis.

De plus, il y est détaillé les chiffres d'affaires de chaque pays sur le marché des produits pharmaceutiques. On peut y voir la place toujours importante de l'Europe dans les exportations, même si elle s'érode et une progression de la Chine et de l'Inde. Cependant, on note une augmentation des importations pour toutes les régions du monde, et en particulier en Asie.

⁵¹https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2020/02/24/ruptures-de-stock-les-contradictions-europeennes_282431

⁵²[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Exportation-de-medicaments/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Exportation-de-medicaments/(offset)/0)

⁵³<https://theconversation-com.cdn.ampproject.org/c/s/theconversation.com/amp/les-penuries-pharmaceutiques-en-europe-eclipsent-un-demi-siecle-dexcedents-commerciaux-138812>

Par ailleurs, les pourcentages évoqués représentent les flux d'argent entre pays et leurs interprétations doivent prendre en compte le fait que les pays européens produisent avant tout les médicaments innovants, ayant un coût et une valeur ajoutée plus élevés. Ainsi, bien que ce flux d'argent soit important, les médicaments anciens, ayant des coûts moins élevés, représentent, en fait, des quantités très importantes.

VI. Les facteurs de ruptures d'approvisionnement se cumulent désormais et notamment en période de crise sanitaire

Le précédent chapitre nous a permis d'appréhender l'ensemble des causes selon un critère conjoncturel, en tenant compte d'un contexte économique particulier, de recommandations de santé publique évoluant régulièrement et d'une demande grandissante en produits de santé d'une part ou, selon un critère structurel, avec une augmentation des problèmes de qualité et une base réglementaire rigide, sans cesse modifiée et entraînant des problèmes d'adaptation d'autre part.

Par ailleurs, ces différents critères montrent une importante complexité du sujet, avec de nombreux liens de causalité entre eux de manière directe ou indirecte, et l'implication de toutes les parties prenantes du cycle du médicament. En effet, une simple réflexion selon les étapes de fabrication et de distribution du médicament, en ne montrant que les problèmes de manière individuelle, ne permet pas de comprendre l'entière du problème et de le résoudre.

Un cercle vicieux se met alors en place. Une cause va provoquer des conséquences qui vont elles-mêmes constituer la cause d'autres événements. Nous sommes donc confrontés à un problème à la fois complexe et surtout multifactoriel.

Ainsi, pour ce chapitre, nous examinerons, dans un premier temps, ces liens de causalité en partant des dynamiques du marché qui agissent sur toutes les étapes en amont de la mise à disposition du médicament. Dans un second temps, nous présenterons la situation des ruptures d'approvisionnements au sein de l'Europe. Enfin, nous évoquerons le cas de la pandémie du Coronavirus, qui a mis en lumière l'ensemble des problèmes de la chaîne de production et de distribution des médicaments et produits de santé face à une situation d'urgence sanitaire.

A. Les causes présentées sont responsables de conséquences en cascade

1. Des besoins en médicaments toujours en hausse

La demande mondiale de médicaments est en hausse depuis de nombreuses années, elle est due à un développement économique et sanitaire de régions du monde n'ayant pas accès auparavant à ces produits. De plus, l'avènement de nouvelles campagnes de santé publique au niveau national, européen et international a aggravé ce phénomène.

Bien qu'il s'agisse d'un véritable progrès dans la qualité de vie des personnes, la capacité actuelle de production n'est pas suffisante pour répondre aux besoins de toutes les populations, que ce soit en situation dite « normale » ou de pandémie. Ainsi, se produit-il des contingentements, définis comme étant la décision de limiter la distribution d'un médicament lorsque les quantités ne sont pas suffisantes pour couvrir l'ensemble des besoins.

Ces situations sont inévitables et le rapport d'information du Sénat les détaille, témoignant ainsi d'une mauvaise entente entre les laboratoires pharmaceutiques et les grossistes-répartiteurs, qui ont tendance « à se renvoyer la responsabilité des ruptures ».

De plus, les contingentements peuvent être faits en fonction de l'attractivité du pays, comme l'évoque le Leem lors de son audition pour le même rapport du Sénat. La situation des importations/exportations complexifie davantage les stratégies d'allocations des stocks et des échanges entre pays.

2. La pression sur les prix est toujours plus importante

Dans un contexte d'arrivée de nouveaux traitements innovants, avec un coût très élevé, et une enveloppe destinée à leur remboursement ne pouvant évoluer, une pression de plus en plus importante s'exerce sur les médicaments les plus anciens, se traduisant par une baisse de prix. Cependant, nous nous rendons compte que de nombreux médicaments anciens restent indispensables devant un manque d'alternative supérieure. En effet, selon le rapport de la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) de 2016⁵⁴, il est à noter, d'une part, une baisse des ASMR I à III, signifiant une amélioration importante à modérée et, d'autre part, un nombre important d'attributions d'ASMR V à des médicaments (194), qui ne

⁵⁴<https://www.apmnews.com/freestory/10/276782/chute-des-asmr-i-a-iii-en-2015>

peuvent « être admis au remboursement » que si le médicament produit une économie dans le coût du traitement⁵⁵. De plus en plus de pays, soucieux de faire des économies, ont entamé la même démarche.

En outre, alors que le prix de nombreux médicaments est revu à la baisse chaque année, les coûts de revient de ces mêmes médicaments n'ont pas diminué, en raison de la nécessité constante de mettre aux normes les sites de production ; ce qui affecte donc la rentabilité des médicaments. Ainsi, nous pouvons avoir un arrêt de commercialisation du médicament, ou, pour conserver une certaine rentabilité, un phénomène de mondialisation de la production pharmaceutique. Cela concerne, avant tout, les Ingrédients Pharmaceutiques et Principes Actifs. De plus, les coûts associés à la production étant importants, on note une spécialisation des sites de production, qui ne peuvent ainsi produire qu'un nombre très spécifique de spécialités pharmaceutiques. En cas de problème de qualité, le laboratoire fabricant n'aura pas ou très peu de solutions de repli pour assurer l'approvisionnement.

Cette situation se ressent ainsi lors des appels d'offres formulés par les établissements hospitaliers, qui effectuent des commandes en grande quantité afin d'obtenir le prix le plus bas auprès d'un unique fournisseur et souhaitent avoir des conditionnements sous forme injectable, qui est plus compliquée à produire.

3. Développement des normes sur la qualité et la protection de l'environnement

Les industries pharmaceutiques, sous-traitants et façonniers font face à des coûts de production restant élevés et doivent réaliser des investissements importants afin d'être en conformité. Cela est dû à une « complexification » du cadre réglementaire et un développement accru des normes environnementales, pouvant avoir pour conséquence de revoir les procédés de fabrication et ainsi amener à des variations d'AMM touchant à la qualité et à la sécurité du médicament.

Dans l'exemple spécifique des vaccins, le temps de production est particulièrement long et il est consacré, à hauteur de 70%, aux contrôles qualités et ce, à chaque étape de cette production. Ainsi, le comité vaccin du Leem, en 2018, estimait que « chaque variation réglementaire entraînait, pour 50% de la population mondiale, le risque d'avoir une rupture d'approvisionnement.⁵⁶

⁵⁵https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf

⁵⁶https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/LEEM_Plateforme_Vaccins2018_EXE3.pdf

B. Quelle est la situation des pénuries dans les autres pays européens ?

De nombreux rapports indiquent que le phénomène des ruptures d'approvisionnement est un problème qui ne concerne pas que la France et des situations similaires ou différentes se retrouvent dans de nombreux pays. Il peut être donc intéressant de comparer ces situations entre les différents pays d'une même région du monde par exemple, comme l'Europe.

Des instances européennes ont effectué de nombreuses études afin de faire un état des lieux de ces ruptures et de décrire l'état d'esprit des différents acteurs. On peut citer par exemple les rapports rédigés par le PGEU (Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne), l'EAHP (Association Européenne de Pharmacie Hospitalière) et l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries Pharmaceutiques). Il y est décrit les principales causes, le ressenti des professionnels et apporté différentes propositions.

Au-delà de ces instances, le cabinet de conseil IQVIA a publié un livre blanc⁵⁷ sur les ruptures d'approvisionnement, en y recensant les données chiffrées provenant de 11 pays européens et en comparant les modèles de gestion des pénuries. Il reprend les informations citées dans les rapports mentionnés ci-dessus. Les enseignements essentiels de cette étude sont les suivants :

- L'absence de données françaises dans cette étude. Cela est expliquée par l'impossibilité d'analyser les données de ruptures collectées par l'ANSM car soit elles ne sont pas disponibles soit elles sont de mauvaise qualité. Cette remarque a également été formulée par Jacques Biot dans son rapport ;
- Le manque d'harmonisation entre les pays européens sur la définition d'une rupture d'approvisionnement. Par exemple, de nombreux pays n'intègrent que quelques sous-catégories des ruptures, comme le problème de distribution ou de production et un nombre limité intègre bien les différents types ;
- L'existence d'une situation très disparate entre pays, avec un nombre de médicaments déclarés en rupture variant énormément. En effet, alors que certains pays comme le Danemark et la Suède déclarent respectivement 122 et 474 références en tension, l'Italie

⁵⁷https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/emea/reporting-of-medicine-shortages-in-europe.pdf?_=1605545843610

déclare avoir 2360 références en rupture. Il est à préciser que l'Italie, comme d'autres pays, a mis en place des notifications préalables sur les médicaments exportés susceptibles de se retrouver en rupture afin d'anticiper au mieux les futures tensions d'approvisionnement ;

- Les génériques commercialisés par plusieurs sources d'approvisionnements sont les plus concernés par les ruptures. En outre, il n'existe qu'un nombre très limité de pénuries « pan-européennes », c'est à dire concernant plusieurs pays en même temps.

Compte tenu de ces informations, le cabinet estime qu'une meilleure utilisation des données et une certaine transparence sont des moyens efficaces pour une meilleure gestion des tensions d'approvisionnement. Il prend l'exemple de l'agence nationale du médicament du Danemark qui effectue, toutes les deux semaines, une estimation des quantités nécessaires et les transmet aux différents fabricants. En échange, elle s'assure que les quantités soient suffisantes et que des alternatives soient disponibles auprès des hôpitaux et des laboratoires pharmaceutiques.

L'examen de la situation des pénuries au niveau européen confirme qu'il s'agit d'un problème fréquent dans différents pays. Il peut être sous-évalué ou surévalué en fonction des disparités dans la définition des ruptures ou de la qualité aléatoire des données disponibles.

Selon IQVIA, ces dernières ne permettent pas d'indiquer la cause de chaque rupture et d'accompagner la mise en place de solutions. De plus, toujours selon IQVIA, les sources des données utilisées actuellement feraient preuve de partialité dans leurs critères d'inclusion.

C. La situation de pandémie mondiale observée avec la Covid-19 a amplifié les conséquences des ruptures et créé de nouvelles causes

La crise du Coronavirus a été révélatrice de l'ensemble des problèmes et comportements ayant entraîné des ruptures d'approvisionnement sur les médicaments les plus indispensables et les dispositifs médicaux nécessaires pour combattre le virus.

1. Que s'est-il passé durant cette pandémie ?

Nous pouvons décrire les cas ayant été les plus relayés et discutés au cours de cette crise sanitaire, avec, d'une part, les problèmes d'approvisionnement en masque et, d'autre part, les ruptures observées sur les médicaments utilisés lors de la réanimation, pour un traitement symptomatique ou comme potentiel traitement guérisseur.

S'agissant des masques, nous pouvons y voir des similitudes avec les ruptures rencontrées avec les médicaments, en raison de la production importante des masques hors des frontières de l'Europe. En effet, avant cette crise, la Chine et Taïwan étaient en quasi-monopole, produisant « 80% des masques de la planète »⁵⁸. Une interview⁵⁹ du Ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran, permet de comprendre que les problèmes de gestion des masques sont liés également à un changement de doctrine concernant les stocks d'État, une mauvaise estimation des besoins et un problème de prévision des pandémies ou crises sanitaires.

En effet, Jérôme Salomon, Directeur Général de la Santé, évoque la stratégie de l'État en terme de gestion des stocks. En 2009, avec la pandémie de la grippe H1N1, le stock était d'un milliard de masques dits « dormants ». En 2018, devant le mauvais état d'une majorité de ces masques, il a été décidé de changer de stratégie et de mettre en place un stock dynamique afin d'éviter la péremption de tous les masques dans une même période et ne commander que 100 millions de masques, devant être livrés entre octobre 2019 et mars 2020⁶⁰.

Concernant les médicaments indispensables en réanimation, les besoins en curare, propofol et midazolam, considérés comme des médicaments anciens, ont été multipliés par 20 en France,

⁵⁸Keren Lentschner, Mise sous tension par l'urgence sanitaire, le gouvernement place les fabricants de masques en surchauffe, 20 mars 2020, Journal le Figaro

⁵⁹<https://sfrpresse.sfr.fr/article/9bff9411-e5f6-4d64-a217-0fc2dae569e9>

⁶⁰<https://www.la-croix.com/France/Politique/Gestion-masques-Jerome-Salomon-detaille-changement-doctrine-2018-2020-06-17-1201100322>

ce qui équivaut à la demande mondiale, laquelle, selon le laboratoire Médipha Santé, a bondi de 2000%⁶¹. Nous retrouvons donc le problème de la hausse constante des demandes et la diminution de l'outil de production. La directrice générale adjointe de l'ANSM estime même qu'une augmentation de la production nationale n'aurait pas permis de contenter l'ensemble des besoins pour la France⁶². Par la suite, ce même laboratoire évoque les problèmes intrinsèques au curare, avec une date de péremption courte empêchant la constitution d'importants stocks, expliquant ainsi la fonte très rapide des doses présentes et un approvisionnement délicat nécessitant un contrôle de la température entre 2°C et 8°C.

D'autres catégories de médicaments, comme les antalgiques, ont été confrontées à des tensions d'approvisionnement dans les pharmacies d'officine. En effet, suite à la publication de plusieurs études et d'une annonce du Ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran, d'une possible aggravation de la COVID-19 en cas de prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien, la demande mondiale de paracétamol a été en hausse de 20% selon le laboratoire Sanofi, qui produit le Doliprane⁶³. Il en a été de même pour les substituts nicotiniques suite à la diffusion d'une étude prônant un pouvoir protecteur de la nicotine. Dans ces deux cas, l'État a dû mettre en place une restriction de vente afin d'éviter d'éventuelles pénuries. Ainsi, le comportement des patients et populations face au virus peut être également un facteur entraînant des tensions d'approvisionnement.

Puis, s'est posé le cas des antibiotiques, produits en très grande majorité en Chine et en Inde⁶⁴ démontrant ainsi les problèmes de la production mondialisée des médicaments avec les cas de restrictions d'exportations qui ont eu lieu. Nous pouvons citer en exemple l'Inde, considéré comme le premier fabricant de génériques au monde⁶⁵, qui a restreint l'exportation de 13 substances actives, dont le paracétamol et certains antibiotiques.

Enfin, plus récemment et en lien avec le développement du vaccin contre le Sars-Cov-2, de plus en plus d'industries fabriquant ces produits craignent une pénurie de flacons, empêchant la délivrance du vaccin. Cette crainte semble se confirmer puisque le laboratoire Pfizer ne serait

⁶¹<https://www.publicsenat.fr/article/politique/curare-nous-fonctionnons-a-flux-tendu-181728>

⁶²<https://www.apmnews.com/depeche/115004/350166/une-forte-production-nationale-de-medicaments-de-reanimation-n-aurait-pas-suffi-a-faire-face-a-la-demande-%28ansm%29>

⁶³<https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/oise/compiegne/coronavirus-compiegne-hausse-ventes-paracetamol-bouleverse-cadences-production-du-site-sanofi-1823524.html>

⁶⁴https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/notre-stock-se-compte-plutot-en-jours-des-medicaments-de-premiere-ligne-risquent-de-manquer-en-pleine-epidemie-decovid-19_3894583.html

⁶⁵<https://www.apmnews.com/story.php?uid=115004&objet=348012>

pas en mesure de fabriquer les quantités annoncées de vaccin en raison d'un risque de pénuries de flacons et de matières premières comme les nanoparticules lipidiques.

L'État, en plus des restrictions, a pris d'autres mesures afin d'améliorer l'accès à certains médicaments pour les patients positifs à la COVID-19 dont la mise en place d'un monopole d'achats de cinq médicaments essentiels à la réanimation⁶⁶. Les raisons évoquées étaient d'éviter une rupture de stock, de rationaliser les doses pour les concentrer sur les patients en ayant le plus besoin, d'inciter les hôpitaux à mettre en œuvre des mesures « d'épargne de doses » et de trouver des alternatives thérapeutiques pour les autres patients atteints d'autres pathologies. Ainsi, l'ANSM a évoqué la possibilité d'utiliser des médicaments vétérinaires avec des caractéristiques identiques à celles des produits destinés à l'usage humain. Cela a été confirmé par un décret⁶⁷ publié au Journal Officiel, mais certains médecins ont émis des craintes quant à des risques d'erreurs de posologie. Par ailleurs, d'autres médicaments, anciens et tombés en désuétude comme le Penthotal, ont été utilisés dans près de 50% des opérations hors COVID-19⁶⁸.

Cette gestion a été critiquée par des instances professionnelles, comme la Confédération des Syndicats Médicaux Français. Elle indique que la distribution « au compte-gouttes »⁶⁹ des produits anesthésiants a eu des conséquences sur les opérations des patients qui n'ont pas pu avoir lieu.

Enfin, en lien avec le marché parallèle européen des médicaments, il a été décidé de restreindre les exportations de plusieurs médicaments indispensables, dont certains antibiotiques, antalgiques et relaxants musculaires⁷⁰. La Commission Européenne a indiqué que plusieurs pays avaient procédé aux mêmes restrictions.

Ainsi, ces adaptations ont eu des conséquences sur la distribution des médicaments. Comme cité précédemment, même si certaines alternatives ont pu être trouvées, de nombreux actes médicaux et chirurgicaux à l'hôpital n'ont pas pu être faits, faute de médicaments disponibles.

⁶⁶<https://www.lequotidiendumedecin.fr/liberal/assurance-maladie/covid-19-letat-sarroke-le-monopole-de-cinq-medicaments-essentiels-la-reanimation>

⁶⁷<https://www.apmnews.com/depeche/115004/349456/covid-19-face-aux-tensions-d-approvisionnement%2C-l-usage-de-medicaments-veterinaires-autorise-a-l-hopital-%28decret%29>

⁶⁸<https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/coronavirus-penurie-produits-anesthésiants-hopitaux-hauts-france-1825812.html>

⁶⁹<https://www.lequotidiendumedecin.fr/liberal/assurance-maladie/midazolam-propofol-curares-la-csmf-somme-letat-de-repondre-sur-la-penurie-de-medicaments>

⁷⁰<https://fr.sputniknews.com/france/202004241043639542-en-meme-temps-la-france-refuse-dexporter-ses-medicaments-malgre-les-appels-de-lue-tout-en-pronant/>

Par ailleurs, s'agissant de la consommation des médicaments en ville, une étude, nommée EPI-PHARE, a suivi son évolution pendant le confinement⁷¹. Il est noté une baisse de délivrance des produits nécessitant le recours à un professionnel de santé pour leur administration. Il en est ainsi des vaccins penta et hexavalents de 23%⁷² chez les enfants et des anti-VEGF indiqués dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

Ceci permet de montrer les conséquences de la post-COVID-19 en terme de prise en charge. La société française d'ophtalmologie a annoncé qu'il y aura une priorité de consultation et de prise en charge des patients ayant une pathologie évolutive⁷³, ce qui peut entraîner une perte de chance de traitement pour les autres patients.

Suite à cette crise, les réponses ont été nombreuses et à diverses échelles. La Commission Européenne, dans le cadre du plan de relance économique, a détaillé un programme baptisé « EU4Health » pour répondre aux blocages rencontrés lors de cette crise et comportant notamment, le lancement d'une réserve stratégique nommée « rescUE », afin de garantir un approvisionnement minimum en produits de santé dans chaque pays membre.

Afin de comprendre au mieux le contexte des ruptures durant le COVID-19, une interview d'un médecin réanimateur a été réalisée et est disponible en annexe. Le Docteur Philippe Poncet, médecin à Caen, a pu ainsi nous décrire la situation des médicaments utilisés en anesthésie et en réanimation, comme les curares et certains antalgiques et la gestion des patients pendant cette période.

Il en ressort que ces classes de médicaments ont déjà été confrontées à des tensions avant la crise sanitaire. Cependant, le docteur Poncet indique que son service n'a pas connu de pénuries au cours du confinement, sachant que la Normandie a été une région peu touchée par la vague de Coronavirus de mars 2020 et qu'une partie des actes médicaux n'a pas été réalisée. Il ajoute que l'annulation des opérations provenait davantage des patients que des hôpitaux et note que les patients hospitalisés avaient un état de santé dégradé étant donné leur refus de consulter. De même, il a été compliqué de proposer des anesthésies locorégionales, qui se limitent à certains

⁷¹<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-des-medicaments-en-ville-durant-l-epidemie-de-COVID-19-point-de-situation-sur-les-deux-premieres-semaines-du-confinement-Point-d-information>

⁷²<https://www.larevuedupraticien.fr/article/le-covid-entraîne-une-chute-de-la-vaccination-des-nourrissons>

⁷³<https://www.apmnews.com/depeche/115004/350429/dmla-des-retards-d-injections-intravitreennes-d-anti-vegf-chez-de-nombreux-patients>

types d'opérations d'orthopédie et d'urologie et sont totalement proscrites chez les patients avec des pathologies cardiaques.

Enfin, il précise que les opérations, en post-confinement, ont dû être priorisées en fonction du facteur de gravité et qu'en septembre 2020, le service de réanimation est en capacité de reprendre l'ensemble des opérations mais certains hôpitaux privés ont décidé de ne pas le faire, étant donné qu'il a été promis une prime d'aide en cas de baisse de chiffre d'affaires.

2. Pourquoi cette crise sanitaire a tant exacerbé les problèmes d'accès aux produits de santé ?

La crise sanitaire a montré que les réponses mises en place tant au niveau international, européen que français avaient leurs limites.

Ainsi, la répartition des unités de production dans le monde entier aurait dû permettre de palier à un éventuel défaut d'approvisionnement d'une de ces régions. Or toutes les régions du monde ont été touchées par le virus et leurs outils de production n'ont pas été en mesure de compenser les défaillances de fabrication et donc de distribution. Chaque pays exposé s'est retrouvé encore plus dépendant des autres pays. De plus, la méconnaissance du virus a empêché d'anticiper les éventuelles pénuries et futurs besoins.

En ce qui concerne le modèle européen, il avait été mis en place le marché unique et la coopération en terme de production et de stratégie de défense. Or, malgré cela, les pays européens n'ont pas hésité à restreindre les exportations et même à réquisitionner des stocks de produits de santé destinés à un autre pays⁷⁴. Cette situation s'est également retrouvée à une échelle mondiale avec l'exemple cité précédemment de l'Inde qui a réduit les exportations de plusieurs références de médicaments dont certains antibiotiques et corticoïdes.

En France, plusieurs phénomènes ont été constatés : des failles dans la production, le stockage et la distribution des médicaments et dispositifs médicaux, des délais trop longs pour faire face aux pénuries et un défaut de communication sur la réalité des tensions d'approvisionnement qui était différente d'une région à l'autre.

⁷⁴https://www.lexpress.fr/actualite/monde/europe/requisition-et-indignation-partagee-la-guerre-des-masques-entre-la-suede-et-la-france_2122374.html

Nous nous rendons compte qu'en terme de stratégie de santé publique, la souveraineté nationale prévaut sur tout autre principe, surtout en temps de crise sanitaire. Ce terme est mentionné dans de nombreux articles et déclarations faites depuis la fin du confinement, notamment lors des annonces du plan de relance économique qui prône une indépendance plus marquée de la France.

Nous dépassons les simples sphères de la santé publique et rentrons dans le champ politique où chaque pays doit allier la défense des intérêts spécifiques de sa population et le respect de la diplomatie.

VII. La place et le sentiment du patient : pourquoi les ruptures sont une partie entière de la Santé Publique ?

A. Les conséquences sur les patients et professionnels de santé sont nombreuses et amènent à des sentiments d'incompréhension

Il est important de rappeler que les premiers concernés par ces problèmes sont les patients consommateurs de ces médicaments et indirectement les pharmaciens et professionnels de santé impliqués dans la logistique d'approvisionnement et de distribution.

Or, les conséquences sur les patients et les efforts supplémentaires déployés par l'ensemble de la chaîne logistique des produits de santé ne sont que peu détaillés dans les différents rapports, dont ceux du Sénat et de l'académie de Pharmacie.

Il en est de même des risques iatrogènes pour les patients causés par les pénuries. Ces situations sont en effet peu décrites pour le moment et l'Académie nationale de Pharmacie reconnaît que le lien entre rupture et conséquences cliniques est difficile à établir en raison de problèmes de méthodologie.

Mais, ces effets commencent à être mis en lumière par la Pharmacovigilance et à faire l'objet de plusieurs études dont une nommée CIRUPT⁷⁵ et menée par l'ensemble des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

Le CRPV du Nord-Pas-de-Calais a déjà pu établir certains liens entre les ruptures d'approvisionnement et les erreurs iatrogènes. Ainsi, il a été évoqué deux cas où la rupture d'un médicament anticancéreux (BÉLUSTINE), a entraîné une substitution par un produit contenant le même principe actif mais à une posologie différente. Cette substitution a été à l'origine d'un surdosage car cette nouvelle boîte ne contenait pas la même dose, provoquant ainsi la mort de l'un de ces deux patients. On peut également citer un patient atteint d'épilepsie, ayant fait une crise suite à un manque d'un médicament, la MYSOLINE. Ou encore l'hospitalisation d'un patient en raison d'un surdosage lors de la substitution d'un corticoïde manquant⁷⁶.

⁷⁵<https://www.rfcrpv.fr/etude-cirupt/>

⁷⁶https://www.lepoint.fr/sante/sante-les-ruptures-de-stock-de-medicaments-sources-d-erreurs-medicales-12-01-2020-2357334_40.php

Le nombre de MITM en rupture d'approvisionnement grandissant sans cesse, les patients sont amenés à s'exprimer davantage sur leur situation personnelle. Il s'agit, avant tout, de patients atteints de pathologies lourdes. Le Journal du Dimanche⁷⁷ relate un témoignage d'un patient avec un cancer de la vessie en récurrence. Il explique qu'au stress du traitement s'ajoute « l'angoisse » de savoir si le médicament est disponible. Pour eux, cette pénurie est incompréhensible alors que la France est un pays considéré comme « à la pointe du progrès ». Pour ces patients, qui ont des traitements très longs, ce stress peut être synonyme de risque de récurrence⁷⁸ ou d'aggravation de leur pathologie.

Du point de vue des professionnels de santé, la gestion de cette situation devient de plus en plus compliquée. Une étude⁷⁹ menée par la Ligue contre le cancer montre que 74% des professionnels de santé ont déjà été confrontés à des pénuries et que 75% des soignants estiment que, même en présence d'une alternative thérapeutique, les ruptures représentent une perte de chance.

Par la suite, les instances représentatives des patients, dont la plus connue est France Asso Santé, ont également étudié les conséquences de la pénurie de médicaments et de vaccins pour les patients. Il est ainsi relevé, dans un rapport réalisé en 2018⁸⁰, que 15% des personnes interrogées ont ressenti une augmentation des symptômes de leur maladie et qu'une personne sur vingt a dû être hospitalisée suite à une difficulté à se procurer son traitement.

Ce rapport évoque également la méfiance croissante des usagers envers les industries de santé, surtout pour les patients en situation d'Affection de Longue Durée (ALD) qui considèrent que les industriels du médicament sont avant tout responsables, car ils privilégient certains médicaments par rapport à d'autres. Enfin, les patients font face à un manque d'information sur les pénuries, qu'ils soient ou non en ALD.

Les professionnels de santé et les patients, devant ces multiples problèmes, cherchent à identifier les responsables. Ce sentiment est très ancré dans notre société et se retrouve dans de nombreux rapports rédigés par des représentants des usagers et des patients. Dans tous les cas, les industriels sont mis en cause et les pouvoirs publics sont montrés du doigt pour leur laxisme.

⁷⁷<https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/lhistoire-de-fous-de-stephane-atteint-dun-cancer-et-touche-par-la-penurie-de-medicaments-3914789>

⁷⁸<https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/double-peine-malades-cancer-confrontes-penurie-medicaments-2020-09-14-1201113835>

⁷⁹<https://www.20minutes.fr/societe/2861147-20200914-cancer-campagne-mobilisation-alerter-face-penurie-medicaments>

⁸⁰<https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/01/Penuries-medicaments-Resultats-BVA-dec2018.pdf>

En novembre 2020, UFC-Que choisir a publié une étude⁸¹ alertant sur l'augmentation exponentielle des ruptures d'approvisionnement sur l'année 2020. Il est également évoqué le problème des alternatives proposées en cas de rupture et les conséquences sur les patients.

D'une part, le rapport indique que, dans la majorité des cas, les alternatives thérapeutiques sont insuffisantes ou inexistantes. Pour l'expliquer, UFC-Que choisir met en avant le manque d'investissement des industriels dans les recommandations faites dans le cadre d'une tension d'approvisionnement qui consistent à soit importer le médicament de l'étranger, soit proposer le médicament équivalent, soit diminuer la posologie prévue, soit réserver le médicament pour les indications les plus graves.

D'autre part, UFC-Que choisir relève que les conséquences des ruptures sur les chances de succès de traitement sur les patients sont importantes. Plusieurs exemples chiffrés y sont mentionnés. L'arrêt de commercialisation du BCG IMMUCYST®, utilisé dans le traitement de certaines formes de cancer de la vessie, a eu pour conséquence une augmentation des récurrences de cancer et du recours à la chirurgie. La mise en place de traitements alternatifs dans la maladie de Hodgkin a entraîné une baisse du taux de survie des patients à deux ans.

Ce que l'on peut tirer de cette étude, c'est qu'il est indéniable que les ruptures d'approvisionnement ont des effets néfastes sur la santé des patients. Par contre, il faut quand même préciser que cette association de défense des consommateurs omet de rechercher ou de préciser certaines raisons qui expliquent les décisions prises tant par les laboratoires que par les pouvoirs publics. Elle se contente de résumer les causes en invoquant « le manque d'intérêt des industries pour certains médicaments »

Ainsi, pour le cas du BCG IMMUCYST®, l'arrêt de commercialisation est dû à des grandes difficultés de production et de possibles contaminations de la chaîne de médicament. Le laboratoire évoque même qu'une modification du procédé de fabrication aurait pour conséquence de modifier le produit sans certitude de retrouver la même efficacité.

⁸¹<https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-penuries-de-medicaments-devant-la-responsabilite-criante-des-laboratoires-les-pouvoirs-publics-doivent-sortir-de-leur-complaisance-n84943/>

B. Que recouvre la notion de « Santé Publique » ?

Compte tenu du sentiment du patient et des conséquences des ruptures sur la confiance dans les médicaments et les pertes de chance de traitement, il est intéressant de repartir des définitions de la Santé Publique pour comprendre en quoi cette dernière doit agir sur les ruptures.

Ainsi, le code de la Santé Publique ne définit pas ce terme, mais celui de « politique de Santé Publique ». De plus, aucune définition ayant fait l'unanimité n'existe. Cependant, deux définitions faites par Charles Winslow en 1920 et par l'Organisation Mondiale de la Santé se retrouvent dans plusieurs ouvrages et traités.

- Pour Charles Winslow : « la santé publique consiste en « l'art et la science d'améliorer l'état de santé de la population, de prévenir la maladie et de promouvoir la santé et l'efficacité des services de santé par la coordination des efforts de la société » ;
- Pour l'OMS : « la santé publique représente « l'ensemble des efforts par des institutions publiques dans une société pour améliorer, promouvoir, protéger et restaurer la santé de la population grâce à une action collective. »⁸²

C. De la « Santé Publique » à la « politique de santé publique »

Cette notion apparaît dans le code de la Santé Publique à l'article L-1411-1 lors de sa refonte en 2000. En 2002, il est précisé que la politique de santé publique est définie par la Nation selon des priorités pluriannuelles qui deviendront des objectifs après la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Enfin, un article de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé précise que la responsabilité des politiques de santé relève de l'État et du domaine de la loi.

Son objectif principal « tend à assurer la promotion de conditions de vie favorables à la santé, l'amélioration de l'état de santé de la population, la réduction des inégalités sociales et territoriales et l'égalité entre les femmes et les hommes et à garantir la meilleure sécurité sanitaire possible et l'accès effectif de la population à la prévention et aux soins. »

⁸²https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729865146_extrait.pdf

Pour mieux structurer la loi du 9 août 2004 définissant les différentes politiques de santé publique, une Stratégie Nationale de Santé doit être mise en place et réactualisée tous les 5 ans. La Société Française de Santé Publique apporte une définition : « la Stratégie vise à fixer les priorités du gouvernement en termes de santé et définir une vision partagée guidant l'élaboration des politiques, plans et mesures »⁸³. Ces derniers sont approuvés après consultation et concertation entre toutes les parties prenantes, comme, par exemple, les représentants des professionnels de santé et les commissions des affaires sociales de l'Assemblée Nationale et du Sénat. Cette stratégie va, d'une certaine façon, guider la rédaction et le vote de la loi de financement de la Sécurité Sociale, déterminant, entre autres, l'enveloppe budgétaire allouée aux médicaments et aux produits de santé.

De nombreuses lois, en lien avec cet objectif de Santé Publique, essaient de répondre aux besoins des populations en terme d'accès aux soins, à l'innovation et de mettre en place des stratégies de prévention. La décision ou non de mettre en place ces politiques ou de permettre l'accès à de nouveaux produits est grandement influencée, dans la majorité des cas, par une évaluation dite « médico-économique » ou, dans le cas des médicaments, « pharmaco-économique ».

De nombreux ouvrages expriment déjà les objectifs de cette évaluation. Claude Le Pen et Pierre Lévy, dans « Évaluation médico-économique (EME), concepts et méthodes »⁸⁴, expliquent que l'EME ne répond pas à des objectifs tendant à contenir les dépenses de santé, mais le but est de mettre en place des actions permettant un « bénéfice collectif significativement supérieur », même si elles entraînent des augmentations de ces dépenses. Il faudra alors mesurer le rapport entre coûts et recettes à long terme, comprenant autant la qualité de vie que les économies pouvant être faites sur d'autres postes de dépenses.

Pour le domaine du médicament et des produits de santé, il a été évoqué, dans les chapitres précédents, le PLFSS et l'ONDAM comme parties intégrantes de cette évaluation. Mais ces deux notions sont avant tout régulées selon des considérations budgétaires et relèvent de la compétence du Ministère en charge des Comptes Publics. D'un point de vue politique, de nombreux experts et parties prenantes du monde de la santé ont toujours mis en avant le fait que le domaine de la Santé n'était pas suffisamment développé et n'évoluait pas suffisamment rapidement face aux nombreuses mutations. Le cas du Coronavirus évoqué dans le chapitre précédent en est le parfait exemple.

⁸³<https://www.sfsp.fr/content-page/item/3094-strategie-nationale-de-sante-et-loi-de-sante-3094>

⁸⁴https://www.ces-asso.org/sites/default/files/levaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf

Or, il existe bien une coordination en terme de santé publique sur la gestion des produits de santé à un niveau national. En effet, Santé Publique France⁸⁵, créée en mai 2016 par ordonnance et décret, est née de la fusion de plusieurs autres agences, dont l'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires (EPRUS)⁸⁶ afin de garantir la sécurité sanitaire.

Parmi les moyens dont Santé Publique France dispose pour garantir ce dernier point, il existe une Unité d'Établissement Pharmaceutique⁸⁷ en charge des stocks stratégiques des médicaments et des produits de santé pour le compte de l'État. Elle est destinée à faire face aux risques de pandémie, biologiques ou chimiques par exemple, mais ne gère pas les situations de rupture d'approvisionnement en situation normale, c'est à dire hors crise sanitaire. En outre, suite à la pandémie de la grippe H1N1, l'ANSM a défini une liste de produits de santé, « dont l'approvisionnement doit être maintenu »⁸⁸.

Ainsi, une coordination existe bien pour gérer les cas d'urgence sanitaire et des dispositions ont été mises en place pour se prémunir des situations de crise ou d'augmentation brutale de la demande en médicaments et produits de santé.

L'extension des obligations vaccinales, portée à 11 souches, pour les nouveau-nés est un bon exemple d'un lien existant entre une politique de santé publique et la gestion d'approvisionnement des produits de santé. Cette décision⁸⁹, évoquée par Agnès Buzyn, alors Ministre en charge des Solidarités et de la Santé, en juillet 2017 pour une mise en application au 1^{er} janvier 2018, pouvait laisser craindre une rupture d'approvisionnement qui aurait conforté la défiance des patients et révélé des problèmes au niveau de l'administration de ces produits.

⁸⁵<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous>

⁸⁶https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_EPRUS.pdf

⁸⁷<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/etablissement-pharmaceutique/gestion-des-stocks-strategiques-de-produits-de-sante>

⁸⁸[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pandemie-grippale/Medicaments-et-dispositifs-medicaux-dont-l-approvisionnement-doit-etre-maintenu-en-contexte-de-pandemie/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pandemie-grippale/Medicaments-et-dispositifs-medicaux-dont-l-approvisionnement-doit-etre-maintenu-en-contexte-de-pandemie/(offset)/5)

⁸⁹<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/onze-vaccins-obligatoires-agnes-buzyn-annonce-une-loi-fin-2017-et-une-entree-en-vigueur-en-2018>

VIII. Comment renforcer la réponse des parties prenantes aux problèmes de rupture d'approvisionnement ?

Ainsi, depuis que les problèmes afférents aux ruptures d'approvisionnement sont apparus et commencent à être caractérisés, les pouvoirs publics français et institutions professionnelles ont mis en place des dispositions réglementaires et des outils pour endiguer le phénomène. Certaines permettent de renforcer le suivi des ruptures et aux professionnels de santé de trouver une alternative thérapeutique.

Bien que de nombreuses propositions aient été formulées depuis quelques années, très peu ont, pour le moment, été mises en place. Ainsi, après avoir évoqué les quelques dispositifs actuellement mis en place et la façon dont les États-Unis ont pu gérer ces situations, nous porterons un regard critique sur les principales propositions des rapports puis détaillerons quelques propositions issues d'une réflexion personnelle.

A. Des solutions existent actuellement mais ne répondent pas aux besoins

1. Dispositifs de gestion des stocks

- a) Adoption et intégration des spécialités pharmaceutiques dans le groupe des MITM

Comme décrit dans le sous-chapitre des définitions, les MITM représentent un nombre important de médicaments pour lesquels les fabricants professionnels de santé ont l'obligation de les déclarer sans délai. Mais, pour les représentants des industries pharmaceutiques, les MITM actuels représentent « pas moins de 40% de la pharmacopée française »⁹⁰ et doivent intégrer d'autres critères. De plus, selon le rapport Biot, cette définition ne tient pas compte systématiquement de la présence d'une alternative thérapeutique ou de la réponse pouvant être apportée en terme de capacité d'approvisionnement.

⁹⁰<http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/au-revoir-mitm-bonjour-miss>

S'agissant des grossistes-répartiteurs, il faut préciser que la loi définissant les MITM a permis de rappeler certaines obligations réglementaires de ces derniers comme celle de disposer de 90% des références en stock et l'équivalent de 15 jours de consommation du médicament.

b) Mise en place des Plans de gestion des Pénuries

En complément de la définition des MITM dans la loi du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé, il a également été intégré une obligation de mettre en place un Plan de Gestion des Pénuries (PGP) pour certains médicaments selon plusieurs critères, dont l'importance de la prescription du médicament dans une indication thérapeutique donnée et les particularités de sa production. Ce plan comprend ainsi des mesures d'accompagnement des professionnels de santé et la mise en place de solutions alternatives, comme importer le médicament depuis l'étranger ou recommander la prise d'un médicament équivalent. Le rapport du Sénat rappelle que des amendes pour manquements à ces obligations peuvent être prononcées et représenter jusqu'à 30% du chiffre d'affaires réalisé par ce médicament.⁹¹

Mais cette définition actuelle subit des critiques de la part des associations de patients, en particulier de France Assos Santé⁹². En effet, elles mettent en avant le fait que la non-constitution des PGP n'est soumise à aucune sanction et le manque de transparence.

c) Développement du « Portail DP-Ruptures » : Dossier Pharmaceutique portant sur les ruptures

Afin de faciliter les déclarations des ruptures d'approvisionnement par les pharmaciens, qu'ils soient en officine, au sein d'un grossiste répartiteur ou d'un exploitant, l'ONP a mis en place, sur le modèle de Dossier Pharmaceutique, un outil favorisant les échanges d'informations entre ces différentes parties prenantes et la gestion des ruptures.

Selon l'ONP, près de 18 137 officines sont déjà connectées à ce service et « 70 laboratoires exploitants commercialisant environ 85% des médicaments » reçoivent les notifications en cas de rupture. Frédéric Bassi, Président de la section B de l'ONP, évoque différentes évolutions déjà mises en place ou prévues pour améliorer le dispositif, comme l'intégration des pharmacies hospitalières et des distributeurs, faciliter les dépannages du laboratoire et accéder à des

⁹¹<https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180404443.html>

⁹²https://www.france-assos-sante.org/communiqu_e_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/

données chiffrées pour une meilleure visualisation de la situation. Cette solution mérite donc d'être développée et adoptée par l'ensemble des pharmaciens exerçants. D'ailleurs, en novembre 2020, dans le cadre d'une démarche volontaire, l'ONP a invité les pharmaciens d'officine à déclarer leurs quantités de tests antigéniques et de vaccins antigrippe grâce au portail DP-Ruptures. Ce type d'initiative peut être développé avec d'autres types de produits.

d) Loi de Santé 2019 et de Financement de la Sécurité Sociale 2020

La loi de Santé 2019 rentre dans la stratégie présidentielle « Ma Santé 2022 », présenté par Emmanuel Macron, Président de la République française, en septembre 2018. Elle fut débattue et votée entre mars et juin 2019, soit quelques mois avant l'annonce de la feuille de route mise en place par le Ministère des Solidarités et de la Santé. Elle intègre quelques articles devant améliorer la gestion des pénuries par les pharmaciens d'officine, en leur permettant la substitution d'un médicament classé MITM par un autre selon une recommandation établie par les professionnels de santé et les associations de patients.⁹³

Par ailleurs, la feuille de route est censée permettre la définition d'un certain nombre de mesures à prendre d'urgence pour assurer des stocks suffisants pour plusieurs mois de consommation et une réflexion à plus long terme pour traiter les causes des ruptures.

Ainsi, cette loi vient en complément et intègre des renforcements des mesures évoquées dans les précédentes sous-parties et des obligations pour les laboratoires exploitant des médicaments vendus sur le territoire français. Ainsi, ces derniers doivent, entre autres, constituer des stocks de sécurité en France ou en Europe⁹⁴, pour tous les médicaments, pouvant aller jusqu'à quatre mois de consommation et mettre en place, à leurs frais, des solutions alternatives. Toutes ces mesures s'accompagnent de sanctions financières plus importantes en cas de défaut de constitution ou d'information.

e) Solutions privées : exemple de « Vigirupture »

Compte tenu du contexte de plus en plus préoccupant et du manque de résolution de cette situation, des professionnels de santé tentent de mettre en place des solutions d'entraide et de communication. Nous pouvons citer l'exemple de la solution nommée « Vigirupture »⁹⁵.

⁹³<http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/le-pharmacien-a-la-rescousse>

⁹⁴<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/LFSS-2020-les-mesures-interessant-les-pharmaciens>

⁹⁵<https://www.vigirupture.fr/>

Créé par des pharmaciens, le site internet comprend différents services, comme une mise en relation entre pharmaciens qui vont annoncer être en rupture d'un ou plusieurs médicaments (ce qui est le même objectif que le DP-rupture). En complément, est visualisée la situation des pénuries d'un produit sur l'ensemble du territoire français. Enfin, il est proposé aux pharmaciens n'ayant pas le produit d'adresser leurs patients vers les pharmacies l'ayant à disposition.

2. Une coopération européenne insuffisante

Hormis la réalisation d'un document commun entre tous les pays européens pour la demande d'AMM, la Coopération Européenne reste très limitée en terme de gestion logistique des médicaments et aucune mesure actuelle n'existe pour favoriser un approvisionnement au niveau européen. Au contraire, le principe de libre circulation des marchandises a déjà incité plusieurs pays, dont la France, à mettre en place des mesures de limitation des exportations de certains médicaments, que ce soit en situation sanitaire dite normale ou lors de crise sanitaire.

Cependant, pour les étapes en amont de la distribution du médicament, correspondant donc à la fabrication et à la plupart des contrôles de la qualité du médicament, l'Europe a pris des mesures pour sécuriser les stocks d'étalon de la Pharmacopée Européenne nécessaires à la réalisation des analyses pharmaceutiques. Ainsi, la DEQM⁹⁶, placée sous le contrôle du Conseil de l'Europe, a inauguré un second site pour anticiper les besoins et faciliter l'accès à ces étalons et permettre une délivrance plus rapide des lots de médicaments dans les pays européens participant aux travaux de cette direction.

3. Pourquoi ces mesures sont-elles insuffisantes ?

Comme indiqué dans de nombreux rapports, l'ensemble des mesures et moyens mis à disposition à l'heure actuelle n'ont qu'un périmètre d'action à court terme et doivent permettre de gérer les ruptures qu'une fois déclarées. Certaines mesures actuelles, comme cela a pu déjà être décrit précédemment, font l'objet de critiques, que ce soit par les usagers et les industries de santé que par les pouvoirs publics eux-mêmes. En effet, ces derniers estiment que la constitution des stocks de précaution représente des coûts très importants et accroît davantage

⁹⁶<https://www.mypharma-editions.com/la-direction-europeenne-de-la-qualite-du-medicament-et-des-soins-de-sante-du-conseil-de-leurope-inaugure-son-site-secondaire>

les risques de défaillance des sites de production, surtout dans le cadre des vaccins^{97,98}. A l'inverse, les représentants des usagers, à savoir France Assos Santé et UFC-Que choisir, estiment que la constitution de stocks de deux mois est insuffisante et doit passer à quatre mois. De plus, pour eux, les sanctions pour manquement à ces obligations devraient être plus importantes.

Ainsi, si nous faisons le parallèle entre le constat effectué dans un chapitre précédent et les solutions présentées ci-dessus, les réponses apportées sont insuffisantes et ne répondent qu'à une mince partie du problème. Le rapport du Sénat rappelle, à juste titre que les mesures réglementaires n'ont que pour conséquence d'agir sur des étapes en aval de la production. Or, selon les données récoltées par le Leem, les problèmes d'approvisionnement, en matière première et de qualité, représentent la majorité des causes de rupture.

Par ailleurs, les nouvelles contraintes auxquelles le monde de la Santé doit faire face impliquent une prise de conscience globale de la chaîne de production et de distribution des produits de santé. La crise sanitaire du coronavirus a permis de mettre en avant la dépendance sanitaire de la France, en termes de production, vis-à-vis d'autres pays situés hors de l'Europe.

Il apparaît donc important que, pour chaque médicament, soient définis très clairement la localisation et le déroulé de chaque étape de fabrication et de distribution du médicament, afin d'en identifier les zones de rupture. Nous verrons par la suite que des mesures tendent à aller vers cette analyse.

4. Les États-Unis ont mis en place des mesures permettant de diminuer le nombre de médicaments en rupture

Les nombreux rapports utilisés pour rédiger ce manuscrit évoquent des situations de rupture d'approvisionnement assez similaires entre la France et différents pays étrangers, en particulier avec les États-Unis, et ce, malgré un prix des médicaments plus élevé qu'en France.

Ainsi, l'équivalent américain de l'ANSM, la FDA, a élaboré, en 2012, un « plan stratégique pour améliorer sa réponse »⁹⁹ aux situations de pénuries, mieux les prévenir et les atténuer au

⁹⁷<https://www.lcp.fr/actualites/penurie-de-medicaments-les-industriels-devront-constituer-jusqua-quatre-mois-de-stock>

⁹⁸<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/medicaments-la-guerre-des-stocks-1242657>

⁹⁹<https://www.fda.gov/media/86907/download>

possible. Un grand nombre des mesures prises dans ce plan est repris par les différents rapports étudiés. La plus décrite est sans doute l'apport d'une flexibilité réglementaire entre les fabricants de produits de santé et l'agence de sécurité. Cette flexibilité se fonde sur le principe de la « démarche casuistique », autrement dit la gestion, au cas par cas des situations de pénuries dues à des manques de conformité, ainsi que sur les modalités d'application des mesures dérogatoires. Le pays qui délivre le lot accepte donc de prendre une partie de la responsabilité. L'Académie de Pharmacie est favorable à cette mesure, et pour justifier sa position, prend pour exemple la présence de matières plastiques dans un médicament injectable en flacon pouvant être contrée par l'utilisation de filtres. Or, cette étape supplémentaire se heurte à la mise en jeu de la responsabilité du professionnel de santé qui devra filtrer le produit.

On peut envisager des situations moins complexes à gérer comme par exemple les erreurs sur l'étiquetage secondaire qui, grâce à cette flexibilité réglementaire, peuvent être corrigées par des mesures n'altérant pas les délais d'approvisionnement.

Le plan stratégique doit permettre de renforcer les interactions entre toutes les parties prenantes, en incluant également les patients et professionnels de santé. Ainsi, la FDA a amélioré ses relations avec les industriels, pour la gestion des pénuries et l'amélioration de la qualité de fabrication d'une part, et avec le grand public, dans un but de transparence, afin de communiquer sur les médicaments en rupture avec des mises à jour en temps réel des produits concernés d'autre part.

Au-delà des mesures gouvernementales, certains acteurs de santé américains, suite à une évaluation des coûts de gestion des ruptures d'approvisionnement, ont décidé de créer CIVICA¹⁰⁰, une entreprise à but non lucratif permettant aux hôpitaux membres, d'accéder à des volumes de médicaments garantis à un prix fixe, en collaborant avec les sous-traitants sur le long terme.

La question naturelle qui se pose est de savoir si la transposition de ces mesures à une échelle française et européenne est possible. En effet, comme l'indique le rapport Biot, l'État français étant un régulateur économique des prix des médicaments pour les officines, il est compliqué d'envisager qu'il soit à l'initiative de ce type de projet.

¹⁰⁰<https://civicarx.org/about/>

S'agissant de la flexibilité réglementaire, il est important d'apprécier les responsabilités de chaque partie prenante, de décider si des sanctions doivent être prévues, de fixer dans quelle mesure les pays européens s'engagent, et de déterminer comment gérer, en même temps, la libération de lots issus d'une usine ayant un défaut de qualité, tout en l'obligeant à se mettre en conformité. Tout ceci montre bien la complexité de sa mise en œuvre.

B. De nombreuses propositions proviennent des rapports d'enquête et du contexte actuel

1. Mise en contexte des rapports

De nombreux rapports ont été rédigés, sur un laps de temps assez court, afin de comprendre les causes des ruptures et la façon de les atténuer de manière significative. De nombreuses propositions ont pu être faites et se retrouvent dans les lignes directrices des pouvoirs publics.

Suite à cela, le Ministère des Solidarités et de la Santé et la Direction Générale des Entreprises ont travaillé sur deux documents afin d'apporter enfin une réponse aux conséquences des ruptures d'approvisionnement des médicaments ne faisant qu'augmenter depuis le début de la dernière décennie.

Il s'agit d'une feuille de route¹⁰¹ devant lister les thématiques de résolution à court terme de ces situations. Elle s'axe autour de quatre pôles, à savoir la transparence de l'information, l'amélioration de la prévention des pénuries avec l'aide du pharmacien, la réaffirmation de la coopération nationale et européenne pour la gestion de la production et de la distribution des médicaments et la définition d'un nouveau comité de pilotage réunissant l'ensemble des parties prenantes, allant des pouvoirs publics aux industriels, en passant par les usagers et les professionnels de santé. Cette feuille de route a défini le programme de mise en place des mesures entre 2019 et 2023.

Afin de répondre aux causes des ruptures et apporter des solutions à plus long terme, le Premier Ministre a missionné Jacques Biot, ancien Président de l'École Polytechnique, pour réaliser cette étude stratégique, qui se justifie encore plus compte tenu de la crise sanitaire du Coronavirus. Pour faire ses propositions, il s'est basé sur l'ensemble des rapports

¹⁰¹https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

précédemment publiés tout en s'appuyant sur de nouvelles causes, dont un problème dans les systèmes de surveillance de l'ANSM.

2. Regard critique sur les propositions des différents rapports

A titre liminaire, il convient de préciser que de nombreuses propositions se retrouvent dans les différents rapports rédigés depuis 2018. Il en est ainsi des recommandations émanant du Sénat, axées davantage sur l'économie du médicament, celles de l'Académie nationale de Pharmacie, qui portent sur les aspects réglementaires, et enfin celles de la mission stratégique menée par Jacques Biot qui fait un mixte de tous ces rapports et met en avant la relocalisation et un contexte économique plus favorable.

Nous nous sommes attachés à référencer les propositions susceptibles d'avoir un impact significatif sur les ruptures d'approvisionnement, ainsi que celles à l'inverse qui n'apportent pas de solutions. Ainsi, pour améliorer la compréhension de ces différentes idées, nous les répartirons en fonction de leur apport au domaine réglementaire ou économique d'une part, ou de leur lien avec l'actualité liée à la crise sanitaire du Coronavirus d'autre part.

Enfin, nous évoquerons les mesures qui n'ont pas encore été mises en place. En effet, même si la feuille de route du Ministère des Solidarités et de la Santé évoque une temporalité, répartir et détailler les propositions, en fonction d'un calendrier, semblent être compliqué, compte tenu de l'absence d'information sur les travaux actuellement menés et de la situation sanitaire de 2020.

a) Propositions réglementaires

Du point de vue réglementaire, les différentes instances, qu'elles soient publiques, représentantes des usagers ou professionnelles, proposent de réviser les dispositions actuellement utilisées afin d'être plus spécifiques.

- **Il faut redéfinir les médicaments indispensables et essentiels, ainsi que les critères de leur intégration en tant que MITM.**

Nous pouvons citer la proposition de plusieurs rapports tendant à redéfinir la notion des MITM, qui peut être interprétée de différentes manières par les industries pharmaceutiques et à coordonner cette définition entre les différentes instances, le Sénat ayant proposé de définir

cette notion sous l'égide de l'EMA dans un but de garantir une « sécurité sanitaire européenne ».

A cela s'ajoute l'élaboration d'une liste précise de ces spécialités considérées « à fort risque de pénurie ».

Ainsi, il serait mis en place une méthodologie, déjà exploitée pour les médicaments de la classe des anti-cancéreux, comprenant trois étapes que sont le risque « immédiat et grave » imputé à l'absence du médicament, les enjeux industriels pour sa production et les mesures adaptées pour garantir au mieux son approvisionnement.

Cette interprétation variable se retrouve lors de la mise en place des Plans de Gestion des Pénuries. Que ce soit le Ministère des Solidarités et de la Santé ou France Assos Santé, ils estiment que les critères pris en compte diffèrent d'un laboratoire à l'autre, surtout concernant les médicaments génériques.

Il est ainsi proposé, premièrement, de renforcer ces PGP pour les médicaments dits « très touchés », deuxièmement, de les homogénéiser et, enfin, d'intégrer les usagers, qu'on appelle plus communément les associations de patients, dans la mise en place des PGP, dans un objectif de transparence.

Comme l'indiquent la feuille de route et le rapport de France Assos Santé, cette mesure est très attendue. La première proposition évoquée n'est accompagnée d'aucune précision sur les médicaments dits « très touchés ». Il faut se référer au plan d'action du Leem qui préconise l'utilisation de PGP renforcés pour les Médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS), et établit une liste « 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 ». Pour ces MISS, il est suggéré que le PGP inclut la constitution d'un stock de sécurité et une meilleure traçabilité de chaque étape de production et de distribution.

Nous pouvons également constater que la mesure instaurant les stocks stratégiques représentant deux à quatre mois de consommation pour certains médicaments a été votée au sein de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020. Or, actuellement, le projet de décret transmis à la commission européenne ne prévoit des stocks d'un à deux mois.

En ce qui concerne le renforcement des PGP, même si le Ministère des Solidarités et de la Santé promet, en même temps, une transparence totale vis-à-vis des patients tout en respectant le secret industriel, cette initiative représente une très bonne démarche pour permettre de comprendre les enjeux et les moyens mis en œuvre par les industries pharmaceutiques.

Il est en effet important de définir les attentes des patients et de mieux communiquer sur les raisons des pénuries, car de nombreuses notions techniques rentrent en jeu dans les processus de production, de commercialisation et de distribution des médicaments et produits de santé. Il est à tout fait compréhensible que le patient souhaite être un acteur de son parcours de soins mais tout en lui faisant prendre conscience de la complexité de la chaîne du médicament.

- **L'accès à l'information et aux données doit être revu pour mieux comprendre les ruptures, leurs causes et anticiper leurs solutions**

S'agissant de l'accès à l'information, le rapport Biot met en avant une modernisation des systèmes d'information de l'ANSM avec, pour finalité première, d'améliorer les informations mises à disposition des professionnels. Ce système devra permettre, grâce à une base de données mise à jour en permanence, d'identifier une ou plusieurs étapes défaillantes et susceptibles de provoquer une rupture d'approvisionnement. Cette base comprendra chaque fournisseur entrant dans la fabrication du médicament, que ce soit les matières premières que le conditionnement. Le rapport précise que cela doit concerner l'ensemble des spécialités pharmaceutiques commercialisées sur le marché français et non uniquement celles fabriquées en France.

Nous pouvons nous poser la question de la pertinence de cette proposition faite uniquement à une échelle nationale et non pas en se basant sur un travail européen à plus grande échelle. En effet, il existe déjà une plateforme, nommée EudraGMDP¹⁰², qui référence l'ensemble des sites autorisés à produire sur le sol européen ou à exporter leurs fabrications en Europe, mais qui ne détaille pas la provenance des actifs pharmaceutiques. On peut considérer que, dans un premier temps, une gestion nationale des bases de données permettra de mieux suivre les évolutions de production, surtout pour les médicaments anciens. On pourra alors, dans un second temps, transposer le modèle proposé par Jacques Biot à une échelle européenne. En outre, il faudra envisager d'intégrer les données issues du portail DP-Ruptures afin de disposer de données émanant du terrain et mettre en place des échanges d'informations entre l'ANSM et les pharmaciens sur les ruptures.

L'utilisation de ces données devra donc permettre d'anticiper le plus possible les futures ruptures d'approvisionnement. Cette notion d'anticipation est très clairement considérée comme indispensable. Comme l'indique IQVIA dans son livre blanc étudié en amont, des pays indiquent déjà les médicaments susceptibles de se retrouver en tension. Mais IQVIA estime que

¹⁰²<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>

la transparence des inventaires des industries et des grossistes sera indispensable pour se rendre compte de la réalité des pénuries, tout en garantissant la confidentialité des données par les autorités publiques.

Ainsi, la mise en place d'un modèle gagnant/gagnant, avec un accès plus précis aux inventaires et une meilleure anticipation des besoins par les agences et les établissements, peut être une solution pour réduire les ruptures d'approvisionnement.

- La révision des procédures d'appel d'offres semble indispensable

L'ensemble des rapports étudiés est unanime pour une révision indispensable des procédures d'appels d'offres hospitaliers, dont la mesure phare serait d'avoir une multi-attribution des achats stratégiques, afin de répartir la fourniture des médicaments entre plusieurs industries, qui pourront palier la défaillance de l'une d'entre elles.

L'Académie nationale de Pharmacie détaille des mesures annexes afin de garantir l'approvisionnement, notamment un allongement du délai entre l'obtention de l'appel d'offres et son exécution. Elle préconise que les quantités soient prévisionnelles et qu'elles incluent une marge de variation pour ajuster les quantités exactes et ce, afin de permettre aux industriels « une meilleure programmation des campagnes de fabrication ».

Ensuite, le rapport Biot propose une notation des fournisseurs selon différents critères comme la fiabilité, le lieu final de production et la traçabilité des fournisseurs identifiés. Cela donnera un « scoring » qui devra être pris en compte dans les attributions des appels d'offres. Comme cela sera évoqué par la suite, la localisation des sous-traitants et des producteurs dans l'attribution des appels d'offre posera des questions quant aux règles fixées par l'Organisation de Coopération et de Développement Économique.

Toutes ces propositions ci-dessus sont voulues et attendues par les professionnels car cela permettrait aux petits fournisseurs de candidater, engendrerait moins de pénalités pour les industries pharmaceutiques devant trouver des alternatives, et limiterait les besoins humains dans la gestion des pénuries au sein des hôpitaux.

- Une simplification des demandes de variations d'Autorisation de Mise sur le Marché est réclamée par les industries de santé

Du point de vue des représentants de l'industrie pharmaceutique, leur plus grande demande tend vers une simplification réglementaire lors des changements du dossier d'AMM. En effet,

actuellement, les médicaments anciens, représentant une part significative des MITM, sont soumis à des autorisations de mise sur le marché national. Toute demande de modification de cette AMM, comme un changement dans la ligne de production ou l'ajout d'un nouveau fabricant par exemple, se fait dans chaque pays, où la spécialité pharmaceutique est commercialisée ; ce qui alourdit de manière significative la procédure.

De plus, de nombreux pays n'ont pas les mêmes critères d'appréciation quant au degré d'importance d'une variation minimale ou majeure. Une variation considérée comme mineure dans un pays peut être considérée comme majeure dans un autre, nécessitant une appréciation préalable des autorités, bloquant ainsi la production d'un médicament. Enfin, alors que l'EMA estime que la réponse des autorités, suite aux demandes de variation, devrait prendre entre 60 et 90 jours pour les variations majeures, de nombreux pays ne respectent pas ces délais.

Il faudrait donc, pour ces médicaments, réduire les délais d'évaluation des demandes de modification d'AMM, en respectant simplement les recommandations de l'EMA. De plus, une reconnaissance mutuelle de ces variations entre pays simplifierait les démarches réglementaires.

L'Académie nationale de Pharmacie propose, pour les maladies ou situations cliniques rares, d'aider le développement des petites productions en révisant les BPF, en diminuant le nombre de lots nécessaires pour les contrôles qualité, et en accompagnant ces industries dans les démarches de variation d'AMM.

Les travaux menés sur l'harmonisation internationale seront évoqués dans un sous-chapitre spécifique. En effet, ce principe d'harmonisation dépasse le simple cadre des adaptations réglementaires et économiques, car il s'agit d'une prise de conscience globale de la stratégie de santé et d'une coopération que les pays doivent mettre en place.

- **Les innovations autour de nouveaux moyens de production et méthodes de synthèse de principes actifs et d'excipients sont intéressantes sur le long terme mais présentent quelques limites**

Pour ce thème, nous pouvons évoquer deux propositions, qui peuvent être également intégrées dans les propositions économiques, car une incitation financière des pouvoirs publics tendant à la modification des procédés de fabrication doit être effective pour favoriser leur développement.

Le Sénat propose donc de revoir le mode de fabrication des médicaments dans l'objectif d'améliorer la « réactivité » des chaînes de production. Il conseille la mise en place d'un processus de fabrication en continu, plutôt qu'une production par lots comme actuellement. En effet, pour la plupart des médicaments matures, disponibles sur de nombreux marchés à travers le monde, chaque étape de production est souvent réalisée dans différentes usines et parfois sur plusieurs continents, afin de répondre aux demandes.

Cette méthode de fabrication en continu, expérimentée et financée en partie par la FDA aux États-Unis, consiste à réaliser l'ensemble des étapes de fabrication d'un même médicament, de la synthèse à l'enrobage des comprimés, par exemple, sur un même site. Elle est censée apporter de nombreux avantages, comme un gain de temps, un coût de production moins élevé, une meilleure sécurité, une meilleure adaptation aux besoins et un contrôle en temps réel.

Ce procédé commence tout juste à se développer. Sanofi, par exemple, a inauguré sa première usine pour médicaments biologiques aux États-Unis en 2019¹⁰³. Le Sénat recommande d'investir dans le développement de production de ce type, et pour cela, de créer « un fonds de soutien ».

Au premier abord, cette proposition semble intéressante dans la mesure où elle permettrait de supprimer les contraintes et risques liés aux défaillances d'une unité de production.

Cependant, comme le montre l'exemple de Sanofi, ce type de production se destine, presque exclusivement, à des médicaments innovants ayant un prix élevé. En effet, les investissements à réaliser pour modifier une chaîne de production seraient très importants pour un médicament mature, compte tenu de son prix de vente et des coûts supplémentaires induits. Par ailleurs, il est important de s'interroger sur les risques de défaillance et les réponses pour y remédier rapidement.

Nous pouvons imaginer une utilisation de cette méthode de production pour réunir les étapes de synthèse de principes actifs ou d'excipients de médicaments matures par exemple. Cela permettrait de ne pas altérer la diversification des unités de production nécessaires et de réduire les maillons de la chaîne de production.

Il a été vu précédemment que les risques de pénuries pouvaient être liés à un manque de matières premières d'origine naturelle ou produites uniquement dans un nombre très limité de pays. Il serait donc intéressant de soutenir de nouveaux modes de production de synthèse de matières premières et de fabrication des médicaments, afin d'obtenir des sources d'approvisionnement

¹⁰³<https://www.mypharma-editions.com/biomedicaments-sanofi-inaugure-sa-premiere-usine-digitale-de-fabrication-en-continu>

plus fiables, être moins dépendant des pays producteurs et produire de façon moins polluante, pour respecter les normes européennes. Cela permettrait aussi de valoriser la production en Europe.

Nous pouvons donc considérer que ces deux propositions vont dans le sens d'une véritable transformation de l'outil industriel. Nous pouvons nous poser la question de l'échelle d'application de ces mesures et de l'harmonisation nécessaire au niveau européen.

b) Propositions économiques

Ces propositions proviennent des instances publiques et professionnelles. Il est important de comprendre que les enjeux économiques sont intimement liés aux propositions réglementaires et publiques. Il en est de même des enjeux environnementaux. Cela implique, à la fois, un engagement de l'État et des efforts des industriels, pour créer une nouvelle dynamique autour des produits de santé en France. Enfin, nous vous proposerons de nous interroger sur la valorisation de la diversification des sources d'approvisionnement et des sites de production.

- **Le soutien à l'industrialisation**

Ce point est retrouvé dans les rapports de l'Académie nationale de Pharmacie et du Sénat. Leem a confirmé l'intérêt de cette mesure, qui a également été reprise dans les conclusions de la mission stratégique de Jacques Biot. Tous sont d'accord pour reconnaître l'importante taxation des industries de santé empêchant leur maintien et/ou leur développement sur le territoire français.

Ainsi, le Sénat, en se référant à un précédent document rédigé par l'Inspection Générale des Finances en 2012, relève une très importante « pression fiscale » en France bien supérieure à l'Allemagne et la Suisse. Il envisage différentes mesures, comme des exonérations de charges plus ciblées et conditionnées au développement de nouveaux outils de production qui pourraient prendre différentes formes, comme une déduction fiscale de la taxe sur le chiffre d'affaires des produits remboursables ou des aides à l'embauche, par exemple.

Nous pouvons également rappeler les décisions prises dans le cadre du Conseil Stratégique des Industries de Santé. A cette occasion, le gouvernement a pris l'engagement d'entamer un dialogue avec les fabricants de principes actifs et de médicaments, afin de « garantir l'approvisionnement en anticancéreux indispensables à risque fort de pénuries ». Il a été précisé qu'« une production de proximité » peut être favorisée et que le maintien des lignes de

production matures soit encouragé¹⁰⁴. Cette déclaration n'échappe pas à la critique car, même si un travail a été effectué avec la définition d'une nouvelle méthodologie pour les médicaments anti-cancéreux d'importance stratégique, la situation concernant cette classe de médicaments ne s'est guère améliorée.

Par ailleurs, un autre objectif du soutien à l'industrialisation, influencé par le contexte sanitaire de 2020, est de renforcer la souveraineté de la France. De nombreux acteurs économiques¹⁰⁵ des industries de santé attirent l'attention sur le fait que, cette souveraineté ne sera pas uniquement rétablie grâce à la relocalisation de la fabrication de médicaments anciens. Doivent être faits des efforts importants sur la production des médicaments et dispositifs médicaux innovants, qui pourraient améliorer le traitement des maladies.

Ainsi, il est évoqué, dans un article du journal « les Echos »¹⁰⁶, l'utilité de cette stratégie. L'auteur de l'article prend pour exemple le faible pourcentage d'usines fabriquant des anti corps monoclonaux, étant considérés comme innovants, et l'importante concurrence des médicaments fabriqués en France face aux génériques. Cependant, il faudra envisager des mesures adaptées à chaque profil d'industries, les laboratoires princeps et génériques pouvant avoir des objectifs différents, c'est à dire soit l'innovation soit un prix modique.

Enfin, le G5 Santé a soumis à plusieurs reprises une demande auprès du gouvernement concernant la fixation des prix des médicaments. En effet, partant de la constatation que les prix officiels pratiqués en France servaient de base pour la fixation des prix pour les pays étrangers, il considère que ce prix de référence doit être réévalué pour tendre au prix facial, et ainsi renforcer la compétitivité des industries produisant en France. En échange, pour le marché français, les laboratoires s'engageraient à rembourser la différence de prix sous forme de remise auprès de l'assurance maladie.¹⁰⁷

¹⁰⁴https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf

¹⁰⁵<https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/opinion-medicaments-lillusion-des-relocalisations-1250331>

¹⁰⁶<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/medicament-le-declin-dune-production-francaise-en-mal-dinnovation-1204428>

¹⁰⁷<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/medicaments-les-laboratoires-francais-tirent-la-sonnette-dalarme-1028714>

- **La révision de certains articles de l'accord-cadre entre le CEPS et le Leem et du PLFSS permettrait de donner des leviers de production et/ou de commercialisation de spécialités pharmaceutiques indispensables**

Au sein de l'accord-cadre entre le CEPS et le Leem, différents articles permettent de réévaluer à la hausse le prix d'un médicament dans certaines conditions. Ainsi, il est décrit à l'article 16 une procédure inversant les baisses de prix, en cas de perte trop importante de rentabilité mettant à risque la production, et l'article 18 prend en compte les investissements industriels lors de la réévaluation du prix du médicament.

Le rapport Biot évoque en détail ces dispositions, en expliquant en quoi elles ne sont pas suffisamment utilisés. Il est ainsi noté que la procédure « article 16 » manque de clarté pour les industries de santé, à qui il est demandé une transparence totale sur les coûts, alors qu'elles sont réticentes à le faire, qu'elle n'est pas adaptée dans le cadre des produits commercialisés par plusieurs génériqueurs, ce qui est le cas pour une part importante des MITM, et ceux fabriqués dans plusieurs usines. S'agissant de l'article 18, il est mis en avant que le traitement des enjeux industriels est fait par le CSIS et non le CEPS, alors que ce dernier est officiellement en charge de la fixation des prix, ce qui a pour conséquence un flou sur les responsabilités de chacun de ces deux organismes. De plus, cet article n'assure qu'une stabilité des prix durant une période de 24 mois.

Il est recommandé d'effectuer une refonte de l'article 16 en élargissant les critères d'accès à cette procédure, en chargeant l'ANSM de vérifier la réalité des zones de tension, et la Haute Autorité de Santé d'examiner si des alternatives thérapeutiques existent. Pour l'article 18, il convient d'écrire explicitement le rôle du CEPS dans la prise en compte des enjeux industriels et du maintien de la production pour le calcul de prix du médicament, afin de revaloriser le prix de certains médicaments pour sécuriser leurs approvisionnements.

Par ailleurs, la négociation du prix d'un produit de santé entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS fait intervenir différents indicateurs décrits précédemment comme le SMR et l'ASMR. La taille de la population ciblée et son évolution sont également pris en compte. Cependant, la population cible peut s'avérer plus importante et induire des coûts de remboursement supplémentaires.

Afin de préserver le budget de la sécurité sociale, le PLFSS a instauré une clause dite « de sauvegarde ». Ainsi, si les volumes de vente dépassent les prévisions définies au moment de la

fixation du prix, la clause de sauvegarde prévoit qu'une partie de ce dépassement soit restituée à l'Assurance Maladie. Cette clause s'applique généralement sous forme de remises. Ce type de « taxe » peut donc être une importante contrainte pour les industries lors de l'élaboration des volumes de production et des dotations dédiées au marché français.

Le Gemme¹⁰⁸ (Générique Même Médicament), association réunissant de nombreuses industries du générique et du biosimilaire, dans le but de « pérenniser » le marché du générique, a proposé que les médicaments matures ne soient plus concernés par cette clause, permettant ainsi aux laboratoires de définir les quantités nécessaires avec moins de contraintes et de diminuer les contingentements.

c) Propositions induites par la crise sanitaire de la COVID-19

Ces propositions émanent en très grande majorité du contexte sanitaire et des thématiques qui y ont été développées, comme la souveraineté et l'indépendance sanitaire par exemple. De plus, cette partie traitera de la gestion à adopter en cas de pandémie et des mesures que certains pays ont pris.

- **La nationalisation de certaines industries et la création d'un pôle public du médicament est une idée qui se développe, mais qui ne répond pas à des objectifs viables, et est contre-productive.**

Tout d'abord, suite aux pénuries des médicaments nécessaires à la prise en charge des réanimations, certains personnages politiques ont émis l'idée d'une nationalisation de certains sites de production. Il s'agit, entre autres, d'une usine fabriquant de l'hydroxy-chloroquine, considéré pour certains comme un traitement efficace. Le Conseil d'État a même été saisi¹⁰⁹ et il a estimé que cette position relevait « du militantisme ».

Puis, une partie de la classe politique a exprimé le souhait de créer un pôle public du médicament, en charge de fabriquer, stocker et fixer les prix des médicaments. Cette proposition, formalisée depuis de nombreuses années, a été écrite par la France Insoumise¹¹⁰ et un collectif nommé Hémisphère Gauche¹¹¹. Ils estiment que les coûts de production des

¹⁰⁸<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/faut-il-exclure-les-produits-matures-de-la-clause-de-sauvegarde>

¹⁰⁹<https://www.ouest-france.fr/economie/entreprises/crise-du-coronavirus/coronavirus-le-conseil-d-etat-sidere-par-l-afflux-des-requetes-pendant-la-crise-6888756>

¹¹⁰http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2814_proposition-loi

¹¹¹https://www.liberation.fr/debats/2020/03/25/nationaliser-la-sante-pour-renforcer-la-securite-sanitaire_1783021

médicaments sont sur évalués et que ce pôle permettrait à l'État d'avoir une plus grande agilité et de fixer lui-même le prix des médicaments.

De plus, il serait question de revoir le régime de propriété intellectuelle du médicament en instaurant une « licence d'office » en cas de pénurie ou lorsque le brevet initial est exploité de façon contraire à l'intérêt général. Il est également prévu qu'aucune indemnisation ne serait versée au laboratoire si le brevet du médicament était utilisé dans un but d'intérêt général, ou si le laboratoire fabricant a reçu précédemment de l'argent de l'État.

De nombreuses questions se posent quant à sa possible mise en place et la gestion des pouvoirs publics. Nous pouvons nous demander, d'un point de vue légal, si l'État pourra réellement ne pas indemniser le laboratoire propriétaire du brevet, et quelle image cela renverrait auprès des acteurs privés. Or, bien que les auteurs indiquent que le prix permettra de couvrir les frais de production et de gestion, il est important de tenir compte de la compétitivité.

Enfin, le pôle public ne fabriquant que des médicaments dont le brevet est tombé dans le domaine public, qu'en sera-t-il de l'accès aux marchés des médicaments innovants, et des négociations au moment de la fixation du prix, si les industries de santé sont menacées de ne plus disposer de leur brevet. Une véritable collaboration privée-publice semble plus appropriée. Mais elle ne pourra être efficace que s'il y a une véritable prise de conscience de chaque partie prenante.

- Des investissements et un plan de relance ont été annoncés et s'accompagnent de premiers exemples de réindustrialisation

Nous pouvons noter, depuis quelques mois, des cas de redéveloppement industriel et de production de médicaments en France. D'une part, lors de la présentation du rapport Biot, Olivier Véran, Ministre des Solidarités et de la Santé, a annoncé une relocalisation de l'ensemble de la chaîne de production du Paracétamol d'ici trois ans¹¹². D'autre part, M2i Life Sciences, façonnier, a annoncé la production d'un actif utilisé en réanimation dans son usine des Bouches du Rhône¹¹³.

Ces deux actualités viennent en complément des mesures exprimées par la Direction Générale des Entreprises le 18 juin. Outre la présentation du rapport Biot, il a été annoncé le lancement de deux bourses, pour renforcer les capacités de recherche et de production, avec un programme d'investissements d'avenir (PIA) destiné aux solutions thérapeutiques contre la COVID-19

¹¹²<https://www.capital.fr/entreprises-marches/la-relocalisation-du-paracetamol-en-france-se-precise-1375596>

¹¹³<https://www.industriepharma.fr/m2i-va-produire-un-actif-pour-la-reanimation-a-salin-de-giraud,112399>

ainsi qu'un appel à manifestation d'intérêt (AMI) doté d'un budget de 120 millions d'euros et financé par la Banque Publique d'Investissement. Le document¹¹⁴ détaillant cet AMI contient également en annexe la liste des médicaments concernés, qui sont utilisés dans la prise en charge des patients COVID-19.

Au-delà de ces mesures devant permettre de gérer la crise sanitaire, il a été annoncé, début septembre, un plan de relance nommé « France Relance »¹¹⁵. Ce programme prévoit des mesures spécifiques au secteur des industries de santé, qui ont déjà été détaillées dans le paragraphe précédent et qui sont désormais dotées de budgets plus importants, mais également des mesures applicables à l'ensemble des industries. Il est ainsi prévu une baisse des impôts sur la production, une relocalisation pour sécuriser les approvisionnements stratégiques avec un appel à projets, sur le même principe que l'AMI mais élargi à tous les classes thérapeutiques, nommé « soutien à l'investissement dans des secteurs stratégiques pour la résilience de notre économie »¹¹⁶ et un programme d'investissement d'avenir, nommé PIA4.

Il faut espérer que l'ensemble des mesures proposées concerneront bien toutes les classes thérapeutiques et formes galéniques afin de diversifier les capacités de production. De plus, certains responsables de l'industrie indiquent qu'il faudra des moyens financiers considérables pour envisager une production de médicaments issus de la chimie ou de médicaments biologiques.

Jacques Biot, dans un article de la Revue Parlementaire¹¹⁷, rappelle qu'une relocalisation totale de la chaîne de production n'est pas utile, compte tenu des besoins financiers et réglementaires à mettre en place, et ne serait pas viable économiquement. De plus, tous les territoires sont concernés par des problèmes de production. Ainsi, le rapporteur recommande de baser « le processus de relocalisation » sur des facteurs et des besoins précis consistant à maintenir la production à un niveau européen et stabiliser l'approvisionnement pour le marché français.

¹¹⁴<https://www.bpifrance.fr/A-la-une/Appels-a-projets-concours/Appel-a-Manifestation-d-Interet-Capacity-49917>

¹¹⁵https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/cfiles/mesures_france_relance.pdf

¹¹⁶https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/aap/soutien-secteurs-strategiques-2020/aap_resilience_bpi_dge.pdf

¹¹⁷<https://www.larevueparlementaire.fr/articles-revue-parlementaire/3573-jacques-biot-relocalisations-pour-le-medicament-l-incantation-n-est-ni-necessaire-ni-suffisante>

- **Renforcer la coopération européenne permettrait de mieux préparer les crises sanitaires et de renforcer la puissance de négociation des pays.**

Nous évoquerons les principes de coopération en terme de recherche et développement pharmaceutique, la question des stocks étant détaillée dans une autre proposition en aval et dans le sous-chapitre sur la nécessité d’harmonisation.

La proposition de relocalisation des médicaments à une échelle française est critiquée par certains experts, qui considèrent que cela ne serait pas une bonne solution aux problèmes de rupture. Frédéric Bizard¹¹⁸, économiste de la santé, estime que les aspects réglementaires sont tout aussi importants pour assurer la distribution des médicaments en France. Il faudrait plutôt se fonder sur une réforme importante de la recherche, du développement et de l’innovation. De plus, il préconise de créer un consortium entre plusieurs pays, afin de créer un « airbus des vaccins » destiné à mutualiser les investissements, et restaurer une souveraineté par l’intermédiaire de l’Europe. Bien que la relocalisation de tous les médicaments essentiels soient impossibles à une échelle locale, il reste important que la France puisse être en capacité de produire, à bref délai, certains principes actifs et médicaments indispensables.

L’Union Européenne¹¹⁹ a annoncé son souhait de créer une structure équivalente au modèle américain du Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), qui se nommerait « Health Emergency Response Authority ». Elle permettrait de mieux préparer les crises sanitaires, en coordonnant mieux les actions de recherche et développement. Au-delà, il serait question de renforcer l’investissement dans les biomédicaments à un stade très précoce. Cependant, il n’a été annoncé aucune mesure de relocalisation des médicaments stratégiques actuels utilisés pour les pathologies autres que pour une pandémie. Ainsi, étant donné les plans de relance décidés au local, on peut imaginer que les pays seront donc amenés à promouvoir la production pharmaceutique.

¹¹⁸https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/souverainete-pharmaceutique-relocaliser-de-vieux-medicaments-en-france-n-est-pas-une-bonne-idee-lance-un-economiste_4087733.html

¹¹⁹<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/sante-leurope-veut-sa-barda-pour-anticiper-les-prochaines-crisis-1264142>

- **D'autres pays, comme les États-Unis, mettent en place des mesures que l'on peut qualifier de protectionnistes**

Les différentes mesures et propositions mentionnées précédemment montrent que nous sommes, en France et en Europe, dans une démarche d'incitation. Afin d'élargir l'horizon des propositions faites pour améliorer l'accès aux médicaments, nous pouvons citer une ordonnance¹²⁰ prise par Donald Trump, Président des États-Unis, définissant des lignes directrices pour l'achat des produits de santé. Elles ont pour objectif de promouvoir la gestion des achats par les agences fédérales, et de développer la production de médicaments sur le sol américain. Ces agences ont 90 jours pour mettre en place leurs stratégies d'achat.

Cependant, certains produits ne seront pas concernés par cette disposition, compte tenu des accords de libre-échange et ceux de l'Organisation Mondiale du Commerce concernant les marchés publics. De plus, si le prix pratiqué aux États-Unis est beaucoup plus cher que le prix importé ou si le produit n'est pas fabriqué en quantité suffisante, l'ordonnance ne s'applique pas.

L'ordonnance prévoit d'autres mesures, comme une plus grande transparence sur les sources d'approvisionnement, et une augmentation des inspections pour les fabricants de médicaments essentiels. Les professionnels du secteur, comme la « Pharmaceutical Research and Manufacturers of America », ont porté un regard assez critique sur les mesures prises. Ils estiment ne pas être en capacité matérielle de gérer, en même temps, la gestion du COVID-19 impliquant la recherche de nouveaux traitements et la très importante modification de leur « modèle commercial ». Enfin, ils remarquent une contradiction entre cette ordonnance et une autre visant à fixer et baisser le prix des médicaments.

Nous pouvons donc y voir une stratégie de renforcement de souveraineté, mais à un stade qui peut être qualifié de plus radical, et qui montre que de nombreux pays se lancent dans une politique de défense et de sécurisation des approvisionnements et ce, même si des accords de libre-échange sont déjà mis en place. Nous citerons pour exemple des restrictions d'exportation et la réquisition de stocks de masques destinés à d'autres pays mais transitant par la France.

¹²⁰https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/8/trumps-buy-american-order-tasks-fda-on-essential-d?utm_source=MagnetMail&utm_medium=Email%20&utm_campaign=RF%20Today%20%7C%207%20August%202020

3. Quelques propositions complémentaires

Les propositions détaillées supra concernent de nombreuses causes des ruptures d'approvisionnement. Leurs études et leurs critiques permettent de se rendre compte de l'état d'esprit des parties prenantes dans la résolution de ces problèmes de rupture.

Cependant, certaines propositions ne semblent pas avoir été évoquées dans la sphère publique, ce qui nous amène donc à formuler de nouvelles suggestions basées sur de meilleures coopérations entre plusieurs acteurs.

- **La création d'un stock stratégique de médicaments indispensables à une échelle nationale permettrait de faire face à des tensions d'approvisionnement sans créer des situations de « sur-stockage »**

La gestion de la crise sanitaire a mis en avant des défauts au niveau de la gestion des stocks et de la disponibilité des produits de santé. De nombreux spécialistes indiquent qu'il sera impossible de relocaliser l'ensemble des spécialités pharmaceutiques du moins en France.

Par contre, une réflexion peut être menée sur la constitution de stocks stratégiques en médicaments indispensables. Cette proposition a été évoquée lors d'une audition à une commission d'enquête de l'Assemblée Nationale sur la gestion de la COVID-19.

En effet, Eric Ciotti, rapporteur général, a posé une question à Jérôme Salomon¹²¹, Directeur Général de la Santé, concernant les contingentements mis en place sur les médicaments utilisés pour la réanimation et la réalisation de certaines chirurgies. Ce dernier évoque, après avoir détaillé cette gestion, l'idée, comme pour les équipements de protection individuelle, de devoir disposer « de certains médicaments critiques en plus et/ou en permanence ». Il y ajoute que « ce n'est pas facile, parce qu'on sait que c'est un sujet complexe en général ». Force est de constater que ces propos manquent de clarté puisque rien n'est dit sur le type de mesure à prendre, ni si un travail sera mené ou pas.

La création de ce stock, qui peut être comparée à la mise en place de la réserve européenne nommée « rescUE », est intéressante car elle permet de faire face à des situations totalement imprévisibles, et même lorsque des capacités de production augmentées ne permettent pas de

¹²¹<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/actualites-accueil-hub/mission-d-information-covid-19-audition-de-jerome-salomon-directeur-general-de-la-sante>

répondre à une demande anormalement importante. De plus, il semble préférable que ces situations soient gérées par un organisme public car il sera censé répondre aux situations de crise sanitaire.

Dans le projet de création du pôle public du médicament, il est proposé que ce dernier soit en charge de cette gestion. Mais il existe déjà une structure, nommée EPRUS. C'est donc un établissement pharmaceutique qui est déjà en capacité de gérer des stocks. Cela nécessitera, bien évidemment, une importante logistique. Mais celle-ci peut être maîtrisée par une très bonne coopération entre l'établissement et les pharmaciens. Cela permettrait une meilleure gestion des stocks et de leur renouvellement, par un mécanisme de rétrocession, afin d'éviter un dépassement de la date de péremption.

Enfin, nous pouvons nous interroger sur les critères de sélection des produits qui pourront être stockés par l'EPRUS, comme la date de péremption, les conditions de stockage, les difficultés à se procurer la matière première ou le produit en lui-même.

La situation de la campagne de vaccination contre la grippe de 2020 peut être considérée comme un bon exemple¹²² de gestion de stocks entre les autorités publiques et les pharmaciens.

En effet, compte tenu de la situation sanitaire liée au Coronavirus, la France s'est retrouvée face à un double problème :

- D'une part, les stocks, pour 2020, en vaccin antigrippe ont été fixés sur la base des délivrances réalisées au cours de la période 2019, c'est à dire avant la crise sanitaire. Or, ces dernières ont été plus faibles cette année-là dans certains secteurs.
- D'autre part, les pouvoirs publics ont mené une importante campagne d'incitation à se faire vacciner. Cela a entraîné un usage massif chez les personnes à risques et prioritaires, induisant ainsi une situation de pénurie.

L'Union Syndicale de Pharmaciens d'Officine (USPO) estime, qu'entre octobre et novembre 2020, les pharmaciens d'officine ont vacciné autant de personnes que l'année précédente, pendant la durée totale de la campagne de vaccination. De plus, les besoins en vaccin ont été

¹²²https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/nouvelles-missions/penurie-de-vaccins-letat-reprend-la-main?xtor=EPR-3-%5BNL_edition_abonnes%5D-%5B20201127%5D&utm_content=20201127&utm_campaign=NL_editionabonnes&utm_medium=newsletter&utm_source=qph

plus importants pour tous les pays et les capacités de production ne permettent pas de répondre spontanément à une hausse globalisée de la demande.

Suite à cela, il a été décidé de commander 2,4 millions doses supplémentaires afin de constituer des stocks d'État. Ces doses seront livrées aux pharmacies d'officines par l'intermédiaire des grossistes-répartiteurs. Elles seront distribuées, dans un premier temps, aux EHPAD ayant fait connaître des besoins non satisfaits pour vacciner leurs résidents. Dans un second temps, les pharmaciens d'officine délivreront à leurs patients les doses restantes.

- Pourquoi ne pas valoriser la diversification des sources d'approvisionnement et des sites de production ?

Cette proposition peut autant rentrer dans le domaine réglementaire qu'économique. Il s'agit d'une mesure qui n'est évoquée que brièvement dans le rapport Biot. Il est constaté qu'aucune disposition économique ou réglementaire oblige les industries pharmaceutiques à disposer de plusieurs sources d'approvisionnement. Il ne s'agit, pour l'heure actuelle, que d'une demande de l'État de « favoriser la recherche de sources d'approvisionnement », ce qui reste au stade de simples paroles sans aucun travail de collaboration.

Le rapport Biot évoque ainsi quelques situations où la diversification peut être de mise. Il reprend les travaux de l'InCa sur la définition de plusieurs MITM, selon leur importance, et pour lesquels il est prévu la mise en place d'un PGP renforcé incluant un développement des sources d'approvisionnement. Par la suite, il préconise d'étendre cette mesure à un « socle de médicaments indispensables » dans une réflexion à plus long terme.

Pierre-Claude Fumoleau¹²³, président d'AbbVie® France, bien qu'il émette des réserves sur une diversification trop importante et à un niveau local, admet, qu'en période de crise, il est important d'avoir « des plateformes de productions locales » afin de couvrir des besoins ponctuels. Ce constat part du fait que, pour le cas du laboratoire AbbVie®, les approvisionnements ont été maintenus malgré la crise sanitaire et qu'il faut différencier l'indépendance sanitaire et la dynamique des industries de santé dans l'industrie française. Cette réflexion nécessite de prendre en considération d'autres facteurs, comme le délai d'accès au marché par exemple. De plus, cette position est critiquable car il sera difficile de disposer de façonniers locaux pour des besoins ponctuels, si on ne garantit pas des quantités et des échéances de commande.

¹²³https://www.bfmtv.com/economie/consommation/la-france-est-moins-accueillante-que-d-autres-pays-pour-la-fabrication-de-medicaments_AN-202005230072.html

C. L'harmonisation internationale ou la nécessité d'une réponse internationale et coordonnée ?

Cette thématique est reprise dans tous les rapports. De plus, elle est déjà citée dans plusieurs parties en amont de ce propos. Cependant, il semble important de traiter cette notion de manière individuelle, tant elle semble avoir des impacts sur les futures décisions prises, pour sécuriser la chaîne de production du médicament.

Une harmonisation internationale peut se retrouver autant sur des aspects réglementaires que sur des accords commerciaux et de libre-échange. Mais ce dernier point peut être assez rapidement remis en question dans des situations de tensions d'approvisionnement.

Dans un premier temps, nous allons donc évoquer les harmonisations d'un point de vue réglementaire. Ainsi, suite à l'expérimentation sur la flexibilité réglementaire mise en place par la FDA, le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie suggère la possibilité par l'EMA de reprendre cette mesure. Dans ce cas, le pays concerné par la rupture décidera de la suite à donner.

Cependant, il semble que des mesures plus ambitieuses peuvent être prises. Outre la mise en place du processus de fabrication en continu et non plus par lot, il est envisagé de plus en plus une harmonisation sur les modifications apportées en post-AMM et sur l'évolution commune des conditionnements primaires, pour pouvoir mettre en place du conditionnement « multi-pays ». Le premier point est résumé sous l'appellation « guideline ICH Q12 », qui a pour but la mise en place d'une démarche d'harmonisation sur l'ensemble du cycle du médicament. Cela consistera en une augmentation du nombre des modifications ne nécessitant pas de pré-autorisation administrative et étant validées à posteriori. De plus, seront concernées les modifications relatives à la partie qualité du dossier CTD.

Ce travail d'harmonisation aura également des impacts sur la tenue des évaluations et inspections des autorités. Dans une précédente partie, nous avons évoqué une étude réalisée par l'Université de Yale sur la diminution de l'outil de production. Il y est montré le travail mené par les autorités sanitaires américaines pour mutualiser les évaluations des procédures qualité. Ainsi, la FDA entend maintenir sa stratégie d'inspection des installations de fabrication à haut risque au niveau mondial, tout en développant une étroite collaboration avec les partenaires réglementaires européens, comme l'EMA, pour éviter la duplication des inspections.

Par ailleurs, l'OMS définit depuis 1977 une liste de médicaments essentiels. Cependant, de nombreux pays, comme la France, ne se basent pas sur cette proposition et aucune mise à jour n'a été effectuée depuis 2011. Ainsi, une réflexion internationale plus poussée pourrait se faire sur les besoins mondiaux portant sur les produits de santé et sur les recommandations sanitaires. Des débats peuvent être menés sur les campagnes et calendriers de vaccination qui modifient de façon très importante les prévisions de production. Il en est de même de la prednisone dont la consommation augmente chaque année. Une meilleure coopération sur les recommandations des autorités compétentes pourrait permettre aux fabricants une meilleure anticipation dans la production. En échange des travaux menés par les autorités publiques, les industries pourraient s'engager sur des volumes de production garantis pour une ou plusieurs régions du monde.

Dans un second temps, se pose la question des accords de libre-échange et de leurs limites avec les interdictions d'exportation des médicaments et la réquisition des stocks. Il s'agit de trouver un certain équilibre entre stratégie de défense nationale et respect des échanges. Car, même si une politique de relocalisation au niveau européen est mise en œuvre, si une situation équivalente au coronavirus en terme d'interruption ou de diminution de production, se reproduit, nous n'avons pas l'assurance que le pays producteur ne bloquera pas de nouveau l'exportation de certains produits.

Enfin, il est important de conclure ce point par le rapport¹²⁴ rédigé par Nathalie Colin-Oesterlé, député européen, sur les pénuries de médicament. Elle propose¹²⁵, comme dans d'autres rapports, de revoir la définition des médicaments essentiels et qu'elle soit commune à l'ensemble des pays européens. De plus, elle suggère de « pérenniser » la réserve stratégique d'une cinquantaine de produits de santé, et ce conformément à des propositions détaillées en amont. Mais ces propositions sont discutables car nous ne savons pas comment seront gérés ces stocks et définies les quantités allouées à chaque produit et à chaque pays.

Certes, la réponse aux problèmes de rupture d'approvisionnement passera par une dimension européenne, ce qui est compréhensible car chaque pays ne peut pas produire uniquement sa consommation ou être en situation de « sur-stockage ». Une harmonisation des besoins au niveau européen est une bonne idée mais ne doit pas se baser sur les importations parallèles et prendre le risque d'un manque de coopération entre les pays. L'EMA aura donc un rôle important à jouer.

¹²⁴https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2020-0142_FR.pdf

¹²⁵<https://paperjam.lu/article/ue-a-remede-contre-penurie-med>

D. 14 propositions ont été formulées pour accompagner la
résolution des ruptures d'approvisionnement

Dénomination de la proposition	Catégorie de la proposition	Résumé de la proposition	Critiques de leur mise en œuvre
Révision de l'accès à l'information concernant les pénuries	Réglementaire française	Mettre en place une grande base de données pour travailler sur les maillons faibles de la chaîne de production et anticiper	Aspects techniques importants
Refonte des appels d'offres hospitaliers	Réglementaire française	Rendre obligatoire la multi-attribution des appels d'offres, c'est à dire avoir plusieurs fournisseurs par commande et mettre en place une notation des fournisseurs	Procédure assez simple à réviser
Redéfinition des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur	Réglementaire européenne	Harmonisation européenne de cette définition afin d'intégrer au mieux les médicaments les plus sensibles et d'en gérer au mieux les approvisionnements	Nécessite des discussions au niveau européen
Stock stratégique des médicaments	Économique et Réglementaire française	Développer la gestion de stocks stratégiques par l'Unité Pharmaceutique de l'EPRUS avec un système de rétrocession avec les pharmaciens	Coordination à mettre en place mais correspond aux activités des différentes structures
Renforcer le rôle de l'Agence Européenne du Médicament	Réglementaire européenne	Afin de s'assurer du succès d'une relocalisation et d'un développement de la production au niveau européen, il sera important de renforcer le rôle de l'EMA dans la gestion de cette production et permettre l'accès de tous les pays européens aux produits concernés	Revoir le rôle des agences nationales dans la gestion des inspections et de la fabrication des produits de santé

Renforcer le soutien à l'industrialisation	Économique française voire à un niveau européen	Mettre en place des mesures d'incitation à la fabrication d'IPA et de médicaments, fixation d'un prix facial plus élevé pour favoriser les exportations	La réussite de ces mesures dépend des incitations des pouvoirs publics et de la volonté des industries
Simplifier des demandes de modification d'Autorisation de Mise sur le Marché	Réglementaire européenne et internationale	Faciliter les démarches auprès des instances, instaurer des délais plus courts et harmoniser les variations entre les différentes régions du monde par la mise en place des guidelines ICH Q12	Une coopération entre états est également nécessaire et impliquera de nombreux acteurs
Modifier certains articles encadrant les baisses de prix de médicaments	Économique française	Révisions des articles 16 et 18 de l'accord cadre en élargissant les critères d'intégration des médicaments ne subissant pas les baisses de prix. Cette révision s'accompagne d'une refonte du rôle du CEPS.	Négociations et discussions importantes pour obtenir un compromis
Obligation de diversifier les sources d'approvisionnement	Réglementaire internationale	S'approvisionner en IPA, excipients ou médicaments chez plusieurs façonniers, afin d'anticiper les pénuries et répondre au mieux au besoin de chaque région	Décision réglementaire à un niveau international, peut être intégrer au CTD
Relocalisations en France et en Europe	Économique française et européenne	Investissement dans la production de certains médicaments matures et/ou innovants	Les enveloppes budgétaires sont définies, il est important de voir si ces nouvelles productions permettront de réduire la dépendance de la France

Renforcer la coopération des pays européens sur les maladies biologiques	Économique européenne	Création d'une autorité chargée de gérer des stocks de produits de santé stratégiques et de coordonner la recherche et la production biomédicale	Cette création est possible mais nécessite une participation effective des États membres
Travailler sur de nouveaux moyens de produire et de synthétiser des ingrédients pharmaceutiques	Réglementaire internationale	Développer la production en continu et travailler sur de nouveaux procédés de fabrication de matières premières	Les Investissements seront assez importants et il faut savoir quels ingrédients ou médicaments peuvent être intéressants
Mise en place de mesures protectionnistes comme aux États-Unis	Économique et réglementaire	Obligations pour les agences de s'approvisionner chez des fournisseurs américains et développer la production sur le sol américain	Compte tenu des lois françaises et européennes, ce type de mesures est compliqué à mettre en place
Nationalisation ou gestion privée-publique de la fabrication des médicaments	Économique et Réglementaire	Création d'un pôle public gérant la fabrication des médicaments ou mise en place d'une collaboration entre hôpitaux sur le modèle américain CIVICA	Nombreuses limites réglementaires Le modèle CIVICA semble compliqué à reproduire et de meilleures collaborations peuvent être faites dans d'autres domaines

E. Toutes ces mesures peuvent s'appliquer s'il y a une prise de conscience de toutes les parties prenantes

Cette sous-partie sert de conclusion à l'ensemble du chapitre sur les propositions et mesures permettant de répondre au défi des ruptures d'approvisionnement, et de leurs conséquences sur les patients, au nom du principe de santé publique.

Comme nous avons pu le voir, les mesures actuelles ne permettent de gérer que des situations précises et n'aboutissent pas à une diminution du nombre de pénuries. De nombreuses propositions ont été formulées et un certain nombre d'entre elles seront nécessaires pour faire face à chaque situation de tensions. Une stratégie doit être mise en place et consister à l'établissement d'une liste de priorité en terme de spécialités pharmaceutiques, mais également en terme d'anticipation de toute crise sanitaire à venir.

Ainsi, l'une des premières étapes de reconstruction semble être la mise en place d'une véritable coopération privée-publique, avec les professionnels de santé, les autorités de santé, les industries et les usagers, afin de définir ensemble les besoins selon un calendrier défini. La feuille de route du Ministère des Solidarités et de la Santé présentée en septembre 2019, prévoit la création d'un Comité de Pilotage avec les mêmes missions. Cependant, aucune avancée émanant de ce dernier n'a été publiée.

Quelle que soit la proposition mise en place, il est important d'obtenir un accord à l'échelle européenne sur une définition commune de la notion de rupture d'approvisionnement. Cela permettra d'accéder à des données plus fiables, d'affiner les causes des ruptures, de mettre en place des méthodes de résolution des pénuries et pouvoir ainsi réussir à anticiper le mieux possible les futures ruptures.

Nous pouvons déjà diviser les propositions à appliquer en fonction des besoins permanents, comme pour les anti-cancéreux ou des besoins ponctuels, comme le cas des curares pendant la crise sanitaire du coronavirus. Pour ce dernier point, la mesure permettant d'améliorer la sécurisation de l'approvisionnement et de s'assurer une véritable anticipation des prochaines pandémies serait la définition d'une liste stratégique, comprenant plusieurs classes thérapeutiques, et dont les stocks seraient gérés par l'État et l'Union Européenne. Même si cette mesure représente un certain coût, elle est à mettre en parallèle avec les coûts quotidiens de

gestion, encore plus importants en période de crise sanitaire, le stress subi par les hôpitaux et les officines, et la responsabilité de chacun dans l'objectif de santé publique.

Ensuite, doit être adoptée une politique industrielle répondant au double-défi, d'une part, de sécuriser les approvisionnements en médicaments essentiels, dont la plupart sont anciens et dont le brevet est tombé dans le domaine public et, d'autre part, de produire des médicaments innovants, répondant à de nouveaux besoins de santé publique et qui vont devenir de plus en plus communs. Des mesures comme la diversification des unités de production et la revalorisation des prix de certains médicaments dans certaines situations semblent être intéressantes, afin de répondre aux causes des ruptures sur le long terme. Sur ce dernier point, l'Assurance Maladie a annoncé¹²⁶ une réduction des économies et a décidé de ne plus faire peser autant sur les médicaments ses baisses de dépense. Cependant, elle précise que ces dernières sont dues au contexte sanitaire mais n'indique pas si de nouvelles économies seront réalisées en 2022.

S'agissant de la réindustrialisation, on doit se poser la question des quantités que l'on souhaite produire. Car l'industrie française, à elle-seule, n'est pas en capacité de produire uniquement pour son marché intérieur et d'être rentable. La définition d'une politique à un niveau européen semble donc devoir être mise en place en parallèle, afin de garantir l'approvisionnement dans les différents pays européens. Mais cette définition nécessite une importante rigueur dans l'attribution des stocks et une responsabilité de l'agence européenne du médicament et des agences du médicament nationales.

Au-delà d'une politique industrielle, plusieurs mesures réglementaires semblent être également nécessaires, comme une réforme des appels d'offres et la réduction du délai pour les accès au marché des produits de santé, que ce soit dans le cadre d'une demande de commercialisation ou d'une autorisation de production dans des situations de pénuries avérées. Une harmonisation internationale sur les modifications d'AMM et les conditionnements est aussi importante pour simplifier la chaîne de production. Tout cela, encore une fois, pour répondre aux multiples défis des situations de pénuries en temps normal et lors des crises sanitaires.

Enfin, les pouvoirs publics et les industries ne doivent pas oublier que l'ensemble des étapes du circuit du médicament a pour objectif le patient qui se situe en fin de parcours. Dans cette perspective, les professionnels de santé doivent être intégrés afin de renforcer leur rôle dans l'accompagnement des patients lors de la substitution d'un médicament en pénurie par exemple.

¹²⁶https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/l-assurance-maladie-vise-1-milliard-d-euros-d-economies-en-2021-moitie-moins-qu-en-2020_716617

IX. La résolution des ruptures d'approvisionnement correspond donc à une urgence de Santé Publique

Nous pouvons affirmer que les ruptures d'approvisionnements causent de graves problèmes importants sur la Santé Publique. Ils sont de plus en plus récurrents bien que connus depuis un certain temps. Malheureusement, il a fallu qu'une crise sanitaire internationale, d'une très grande ampleur, arrive pour prendre conscience de la réalité des tensions.

Que ce soit lors des différentes étapes de fabrication du principe actif, d'un excipient ou du produit fini, au cours de la distribution des produits de santé ou pendant la négociation des prix, chaque étape du cycle du médicament se trouve, à un moment donné, soumis à des risques plus ou moins importants de rupture d'approvisionnement.

L'impact de ces pénuries sur la santé des patients commence à être analysé et chiffré par différentes études, montrant bien que le manque d'accès à un produit peut être facteur de risque iatrogène, d'effets indésirables et de perte de chance de traitement.

Que ce soit les causes, les conséquences ou les moyens de résolution des ruptures d'approvisionnement proposés, ils ne relèvent pas de la seule responsabilité des industries de santé, compte tenu du nombre très important de parties prenantes agissant sur la production et la distribution des médicaments et la gestion de leurs pénuries.

De nombreuses propositions font l'objet, pour la plupart, d'une première concertation entre différents acteurs privés et publics. Bien qu'agissant à des stades très différents, elles doivent permettre de répondre à un objectif final qui est, d'une part, la sécurisation de l'accès à des médicaments indispensables qui sont anciens et, d'autre part, favoriser la production de nouveaux médicaments innovants qui pourront devenir indispensables également. Cela nécessitera la mise en place de mesures réglementaires, à commencer par une harmonisation des définitions et des obligations requises pour l'accès au marché et une adaptation des pratiques en terme de production et d'appels d'offres. Des mesures économiques seront également utiles avec, de la part des acteurs publics, un soutien à l'industrialisation et un accompagnement des laboratoires dans leur développement. En contrepartie, ces derniers auront des obligations, notamment de production, de transparence et de sécurité d'approvisionnement. Les deux parties s'engageront à échanger sur les besoins et les stocks disponibles.

Nous sommes persuadés que la résolution des ruptures fera appel à de plus en plus de protocoles de coopération. La mise en place de stocks stratégiques, gérés par l'Unité Pharmaceutique de l'EPRUS, avec un système de redistribution auprès des pharmaciens, nous semble être essentielle pour certaines spécialités, à définir, se trouvant régulièrement en rupture.

Cette réussite nécessite un engagement total de tous les acteurs et la redéfinition d'un état d'esprit autour du réel intérêt des produits de santé, tant pour les patients que pour l'économie française. Un article du journal Les Échos¹²⁷ évoque très bien cette philosophie en disant « qu'il faut arrêter de considérer les médicaments seulement comme une source de coûts pour la Sécurité sociale pour y voir davantage une industrie créatrice de richesse ».

Sans cette prise de conscience, il est inévitable que ce problème sera amené à perdurer, avec toujours autant d'incertitudes sur la résolution des ruptures. Le phénomène ne fera que s'amplifier, compte tenu des besoins grandissants en médicaments, et de la situation sanitaire post-COVID-19 montrant une dégradation de l'état de santé des patients chroniques et de leur prise en charge.

Le produit de santé indispensable doit être considéré comme un produit de survie car il permet d'agir sur la protection des populations et une prise de conscience des parties privées et publiques est nécessaire.

Mais, même si de nombreux acteurs du médicament estiment que les pouvoirs publics répondent enfin à ces problématiques et qu'une dynamique s'instaure entre toutes les parties prenantes, certaines déclarations peuvent amener à s'interroger sur la réelle compréhension des enjeux et l'importance de l'accès aux produits de santé.

En effet, lors de la présentation du PLFSS 2021, il a été annoncé des baisses de prix sur les médicaments et les dispositifs médicaux. Bien que le montant global des économies tend à diminuer, cette annonce reste totalement incompréhensible en raison des coûts réels des ruptures d'approvisionnement. Elle montre l'intérêt que peut porter la sécurité sociale aux produits de santé.

Par l'intermédiaire d'un communiqué de presse¹²⁸, l'Académie de Pharmacie appelle en effet à ne pas procéder à ces baisses de prix, qui ne feront qu'amplifier la dépendance de la France envers certains pays étrangers pour ses approvisionnements.

¹²⁷<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/la-relocalisation-des-medicaments-oui-mais-a-quel-prix-1218041>

¹²⁸https://www.acadpharm.org/dos_public/MEDICAMENTS_ANCIENS_INDISPENSABLES_2020.10.05_VF.PDF

Nous ne pouvons que soutenir cet appel, tout en rappelant, que le prix du médicament n'est pas la seule cause des ruptures d'approvisionnement. Ces dernières sont liées à un ensemble de problèmes qui doivent être analysés de façon globale pour être solutionnés, ce qui nécessite un dialogue sincère et véritable entre toutes les parties prenantes.

X. Liste des abréviations

ABDA	Union des Syndicats Allemands de Pharmaciens
AGEPS	Agence Générale des Équipements et Produits de Santé
ALD	Affection de Longue Durée
AMI	Appel à Manifestation d’Intérêt
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
BARDA	Agence américaine pour la Recherche et Développement Avancée dans le domaine Biomédicale
BPD ou GMD	Bonnes Pratiques de Distribution
BPF ou GMP	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPI France	Banque Publique d’Investissement
CEP	Certificat de conformité aux Monographies de de la Pharmacopée Européenne
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
Étude CIRUPT	Conséquences Iatrogènes d’une RUPTure de stock
CRPV	Centres Régionaux de Pharmacovigilance
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CTD	Common Technical Document

DEQM	Direction Européenne de la Qualité des Médicaments
DREES	Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques
EAHP	Association Européenne de Pharmacie Hospitalière
EFPIA	Fédération Européenne des Associations et Industries Pharmaceutiques
EMA	Agence Européenne du Médicament
EME	Évaluation médico-économique
EPI-PHARE	Expertise publique en pharmaco-épidémiologie des produits de santé
EPRUS	Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires
FDA	Food and Drug Administration
GEMME	Générique Même Médicament
GHT	Groupement Hospitalier Territorial
ICH	Conseil International pour l'Harmonisation
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
INCA	Institut National du Cancer
IPA	Ingrédient Pharmaceutique Actif
Leem	Les Entreprises du Médicament
MITM	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
ONDAM	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
ONP	Ordre National des Pharmaciens

PGEU	Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne
PGP	Plan de Gestion des Pénuries
PIA 4	4^{ème} Plan d'Investissement d'Avenir
PLFSS	Plan de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
rescUE	Réserve de Capacité de l'Union Européenne en matière de protection civile
SMR	Service Médical Rendu
USPO	Union Syndicale de Pharmaciens d'Officine

XI. Liste des figures et des tableaux

Image 1 : Supply Chain du médicament.....	- 13 -
Image 2 : Triangle du Commun Technical Document	- 15 -
Image 3 : Répartition en pourcentage des causes de rupture d’approvisionnement.....	- 16 -
Image 4 : Délai approximatif d’approbation des modifications d’amm	- 19 -
Image 5 : Part de marché des IPA en europe	- 22 -
Image 6 : Répartition géographique des sites fournisseurs.....	- 23 -
Image 7 : Comparaison des calendriers vaccinaux belges et français.....	- 30 -
Image 8 : Évolution du chiffre d’affaires de la prednisone entre 2015 et 2019	- 31 -
Image 9 : Dépenses de médicaments remboursables en ville entre 2008 et 2015	- 35 -
Image 10 : Part de l’importation des médicaments dans 9 pays européens.....	- 38 -

XII. Principaux éléments bibliographiques

1. « Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain » - Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883/>.
2. Leem. « Pénuries de médicaments : le plan d'action du Leem » 19 février 2019. - Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>.
3. Leem. « Alerte aux « ruptures » de médicaments ! » 20 mai 2014 - Disponible sur : <https://www.leem.org/presse/alerte-aux-ruptures-de-medicaments>.
4. Organisation mondiale de la Santé. « OMS | Médicaments essentiels ». World Health Organization. - Disponible sur : http://www.who.int/topics/essential_medicines/fr/.
5. Leem. « Comment se décide une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? » - Disponible sur : <https://www.leem.org/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm>.
6. ResearchGate. « Figure 5 : Triangle Du Dossier Technique Commun (CTD). Le CTD Est... » - Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Triangle-du-Dossier-Technique-Commun-CTD-Le-CTD-est-organise-en-5-modules-Le-module_fig2_324536906.
7. Astier Alain, Belleville Marie-Christine, Bezie Yvonnick, Bonnemain Bruno, Delmas Jean-Luc, Descoutures Jean-Michel, Monneret Claude, Paubel Pascal, Trouvin Jean-Hugues. « Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie : Indisponibilité des Médicaments » 20 juin 2018. - Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf.
8. Daudigny Yves, Decool Jean-Pierre. « Rapport d'information fait au nom de la mission sur la pénurie de médicaments et de vaccins ». Sénat, 27 septembre 2018. - Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>.

9. « Atelier d'information presse : Rupture de stock et d'approvisionnement ». 20 mai 2014. - Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf.
10. Leem. « Comment le prix du médicament est-il fixé en France » Juin 2012. - Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-62.pdf
11. Capital Finance. « Mur des brevets : la fin d'un monde ? », 3 novembre 2014. - Disponible sur : <https://capitalfinance.lesechos.fr/analyses/dossiers/pharma-la-nouvelle-donne/mur-des-brevets-la-fin-dun-monde-108185>.
12. Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé. « Qu'est-ce qu'un médicament générique ? ». - Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/afssaps/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0).
13. STP Pharma Pratiques - volume 26 - n°6 - novembre-décembre 2016, p 312 - Commission SFSTP présidée par N. Beaudoux
14. « Medicine and vaccine shortages: What is the role of global regulatory complexity for post approval changes? ». The Economist Intelligence Unit. 2018. - Disponible sur : <http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Medicine-and-vaccine-shortages-EIU.pdf>
15. Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé. « Modifications d'AMM ». Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/(offset)/4).
16. Thibert Cécile. « L'affaire du Levothyrox en 10 dates clés », 18 décembre 2017. - Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/article/l-affaire-du-levothyrox-en-10-dates-cles/>.
17. Andrieu Laura. « Levothyrox : l'ancienne formule finalement disponible jusqu'à fin 2021 ». Le Figaro.fr. 10 août 2020. – Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/economie/levothyrox-l-ancienne-formule-finalement-disponible-jusqu-a-fin-2021-20200810>

18. Artiges Agnès, Fenet Hélène, Lamarque-Garnier Véronique, Laval Arlette, Lévi Yves, Momas Isabelle, Mullot Jean-Ulrich, Rousselot Jean-François. « Rapport de l'Académie de Pharmacie : Médicaments et environnement » 10 avril 2019. - Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Medicaments_Environnement_2019.04.24_VF.pdf
19. « L'ANSM et les vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». - Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/L-ANSM-et-les-vaccins/(offset)/0).
20. Lorin, Vincent. « La dépendance suicidaire de l'Europe des médicaments chinois » VoxEurop, 16 mars 2020 - Disponible sur : <https://voxeurop.eu/fr/la-dependance-suicidaire-de-leurope-des-medicaments-chinois/>.
21. McCarthy Simone. « Medicine Shortages? South China Morning Post ». YaleGlobal Online, 4 mars 2020. - Disponible sur : <https://yaleglobal.yale.edu/content/medicine-shortages-south-china-morning-post>.
22. Food and Drug Administration : Équivalent américain de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé
23. Biot, Jacques. « RAPPORT AU PREMIER MINISTRE MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS », s. d., 72. 18 juin 2014. - Disponible sur : <https://www.entreprises.gouv.fr/remise-du-rapport-biot>
24. G5 Santé : Cercle de réflexion qui rassemble les principales entreprises françaises de la santé et des sciences du vivant
25. G5 Santé. « Le G5 Santé appelle à la mise en œuvre de la politique industrielle annoncée par le Premier ministre » 2019. - Disponible sur : https://g5.asso.fr/wp-content/uploads/2019/10/RECOVALIDE4-Propositions_01-ISA.pdf.
26. Leem. « Bilan économique du Leem : Édition 2019 » - Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019_6.pdf.

27. Moule Valérie. « Production de médicaments : la France sort du tiercé de tête européen – PharmAnalyses ». Pharmanalyses.fr. 9 mai 2013. - Disponible sur : <https://pharmanalyses.fr/production-de-medicaments-la-france-sort-du-tierce-europeen-de-tete/>.
28. European Medicine Agency. « Rapport international sur l’inspection des ingrédients d’actifs pharmaceutiques ». Mars 2018. - Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-international-active-pharmaceutical-ingredient-api-inspection-programme-2011-2016_en.pdf.
29. Pharmacopée Européenne : certifie qu'une substance à but pharmaceutique est bien fabriquée et contrôlée selon la monographie équivalente de la pharmacopée européenne
30. Food and Drug Administration. « Alerte sur les manquements aux Bonnes Pratiques de Fabrication » 12 avril 2020. - Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html.
31. Grognet Jean-Marc. « Séance thématique de l’Académie nationale de Pharmacie : Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique » 20 avril 2011. - Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/CR_sEance_thEmatique_20.04.2011_VF.pdf
32. Guide Pharma Santé. « Les chiffres-clés du marché du médicament », 15 octobre 2018. - Disponible sur : <http://www.guidepharmasante.fr/chiffres-cles/les-chiffres-cles-du-marche-du-medicament-3>
33. Bureau Régional de l’OMS pour l’Afrique. « Plan stratégique régional pour la vaccination » 2015. - Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/192560/9789290312109.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
34. European Centre for Disease Prevention. « Belgium and France: Comparison of recommended vaccinations » - Disponible sur : <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByCountries?SelectedCountry1Id=269&SelectedCountry2Id=76&IncludeChildAgeGroup=true&IncludeChildAgeGroup=false&IncludeAdultAgeGroup=true&IncludeAdultAgeGroup=false>

35. Évolution du Chiffre d’Affaires de la Prednisone entre 2015 et 2019 – Disponible sur le logiciel IQVIA Data Analytics
36. Pouyat Juliette. « 20 millions de Français auraient une maladie chronique ». 24 janvier 2018. - Disponible sur : <https://www.lanutrition.fr/20-millions-de-francais-auraient-une-maladie-chronique>.
37. « Fiche info - CORTANCYL 20 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments ». - Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62390849>
38. Favereau Eric. « Mais où sont passés nos corticoïdes ? » Libération.fr, 27 mai 2019. - Disponible sur : https://www.liberation.fr/chroniques/2019/05/27/mais-ou-sont-passes-nos-corticoides_1729858.
39. Le Pen, Claude. « Le prix du médicament en Europe : Anciens et nouveaux modèles » - Disponible sur : https://www.persee.fr/docAsPDF/ecofi_0987-3368_1995_num_34_3_2193.pdf
40. Petkantchin, Valentin. « Les effets économiques de la politique des "prix de référence" des médicaments en Allemagne » - Disponible sur : <https://www.institutmolinari.org/IMG/pdf/germanreferencepricingfr.pdf>
41. Étude comparative du prix des médicaments entre la France et l’Allemagne « Medicaments_etude.pdf ». - Disponible sur : https://www.cec-zev.eu/fileadmin/user_upload/cec-zev/PDF/documentation/etudes/Medicaments_etude.pdf.
42. Ministère des Solidarités et de la Santé. « La fixation des prix et du taux de remboursement ». - Disponible sur <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>.
43. Finances publiques par Institut Montaigne « Objectif national de dépenses d’assurance maladie (ONDAM) » - Disponible sur : http://www.financespubliques.fr/glossaire/terme/Eco_ONDAM/.

44. « Objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam) : définition - Dico de l'économie | Pour l'Éco ». 17 novembre 2019. - Disponible sur : <https://www.pourleco.com/les-bases/le-dico-de-l-eco/objectif-national-de-depenses-dassurance-maladie-ondam>.
45. Cour des comptes. « Chapitre VIII : La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer » Septembre 2017. - Disponible sur : <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>.
46. Ministère des Solidarités et de la Santé : DREES « Les dépenses de santé en 2015 - Résultats des comptes de la santé ». Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2015-resultats-des-comptes-de-la-sante>.
47. « DIRECTIVE 2014/24/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 26 février 2014 sur la passation des marchés publics et abrogeant la directive 2004/18/CE » Journal officiel de l'Union européenne. 28 mars 2014. - Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014L0024&from=EN>.
48. Chambre régionale des comptes. « Assistance publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Achats hospitaliers ». 9 mars 2017. - Disponible sur : <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/assistance-publique-hopitaux-de-paris-ap-hp-achats-hospitaliers>.
49. European Federation of Pharmaceuticals Industries and Association. « Propositions politiques pour minimiser les pénuries de médicaments en Europe ». - Disponible sur : <https://efpia.eu/media/15427/policy-proposals-to-minimise-medicine-supply-shortages-in-europe-march-2014.pdf>.
50. European Commission « Commerce parallèle de médicaments: la Commission clôture des procédures d'infraction et des plaintes à l'encontre de la Pologne, de la Roumanie ». - Disponible sur : https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_18_3459.

51. Durand de Bousigen, Denis. « Ruptures de stock : les contradictions européennes ». - Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/ruptures-de-stock-les-contradictions-europeennes>
52. « Exportation de médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». - Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Exportation-de-medicaments/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Importation-et-Exportation/Exportation-de-medicaments/(offset)/0).
53. Unal Deniz, Sztulman Aude, Gaulier Guillaume, Cotterlaz Pierre. « Les pénuries pharmaceutiques en Europe éclipsent un demi-siècle d'excédents commerciaux » La Conversation.fr. 19 mai 2020. - Disponible sur : <https://theconversation-com.cdn.ampproject.org/c/s/theconversation.com/amp/les-penuries-pharmaceutiques-en-europe-eclipsent-un-demi-siecle-dexcedents-commerciaux-138812>
54. Dépêche APMnews « Chute des ASMR I à III en 2015 ». - Disponible sur : https://www.apmnews.com/freestory/10/276782/chute-des-asmr-i-a-iii-en-2015https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf.
55. Polton Dominique. « Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments » Novembre 2015. - Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf.
56. Comité Vaccin, Leem. « Faire de la France la référence européenne de la politique vaccinale » Mars 2018. - Disponible sur : https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/LEEM_Plateforme_Vaccins2018_EXE3.pdf
57. Coucoravas Christos, Newton Max, Scott Kirstie, Troein Per, Wasik Agata M. « White Paper : Reporting of Medicine Shortages in Europe » IQVIA. Novembre 2020. - Disponible sur : https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/emea/reporting-of-medicine-shortages-in-europe.pdf?_=1605545843610
58. Lentschner Keren. « Mise sous tension par l'urgence sanitaire, le gouvernement place les fabricants de masques en surchauffe » 20 mars 2020 - Journal le Figaro.

59. Feertchak, Alexis. « Coronavirus : Olivier Véran s'explique sur les masques pour mettre fin à la polémique ». Journal *Le Figaro*, 21 mars 2020. - Disponible sur : <https://www.lefigaro.fr/sciences/coronavirus-olivier-veran-s-explique-sur-les-masques-pour-mettre-fin-a-la-polemique-20200321>.
60. Bienvault Pierre. « Gestion des masques : Jérôme Salomon détaille le changement de doctrine de 2018 ». Journal *La Croix*, 17 juin 2020. - Disponible sur : <https://www.la-croix.com/France/Politique/Gestion-masques-Jerome-Salomon-detaille-changement-doctrine-2018-2020-06-17-1201100322>.
61. Sauvage Flora. « L'indispensable curare », Public Sénat, 3 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.publicsenat.fr/article/politique/curare-nous-fonctionnons-a-flux-tendu-181728>.
62. Bagouet Virginie, Moreaux Raphaël. « Une forte production nationale de médicaments de réanimation n'aurait pas suffi à faire face à la demande (ANSM) ». APMnews, 20 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=350166>.
63. Alberts Jennifer, Maillet Mathieu, Montcho Émilie. « Coronavirus - A Compiègne, la hausse des ventes de paracétamol a bouleversé les cadences de production du site Sanofi » France 3 régions, 1^{er} mai 2020. - Disponible sur : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/oise/compiiegne/coronavirus-compiiegne-hausse-ventes-paracetamol-bouleverse-cadences-production-du-site-sanofi-1823524.html>
64. Causit, Charlotte. « “Notre stock se compte plutôt en jours” : des “médicaments de première ligne” risquent de manquer en pleine épidémie de Covid-19 », France Info, 4 avril 2020. - Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/notre-stock-se-compte-plutot-en-jours-des-medicaments-de-premiere-ligne-risquent-de-manquer-en-pleine-epidemie-decovid-19_3894583.html.
65. « L'Inde restreint l'exportation de 13 substances actives de médicaments » APMnews. 3 mars 2020. - Disponible sur : <https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=115004&objet=348012>.
66. L.T. avec AFP « Covid-19 : l'État s'arroge le monopole de cinq médicaments essentiels à la réanimation ». Le Quotidien du médecin, 21 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/liberal/assurance-maladie/covid-19-letat-sarroge-le-monopole-de-cinq-medicaments-essentiels-la-reanimation>.

67. APMnews « Covid-19 : face aux tensions d'approvisionnement, l'usage de médicaments vétérinaires autorisé à l'hôpital (décret) ». 3 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.apmnews.com/depeche/115004/349456/covid-19-face-aux-tensions-d-approvisionnement%2C-l-usage-de-medicaments-veterinaires-autorise-a-l-hopital-%28decret%29>
68. Guiho Alex. « Coronavirus : vers une pénurie de produits anesthésiants dans les hôpitaux français ? » France 3 Hauts-de-France, 7 mai 2020. - Disponible sur : <https://france3-regions.francetvinfo.fr/hauts-de-france/coronavirus-penurie-produits-anesthesiants-hopitaux-hauts-france-1825812.html>.
69. Tranthimy Loan. « Midazolam, propofol, curares : la CSMF somme l'État de répondre sur la pénurie de médicaments ». Le Quotidien du médecin, 27 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/liberal/assurance-maladie/midazolam-propofol-curares-la-csmf-somme-letat-de-repondre-sur-la-penurie-de-medicaments>.
70. Sputniknews. « «En même temps»: la France refuse d'exporter ses médicaments malgré les appels de l'UE, tout en prônant la «solidarité» ». 24 avril 2020 - Disponible sur : <https://fr.sputniknews.com/france/202004241043639542-en-meme-temps-la-france-refuse-dexporter-ses-medicaments-malgre-les-appels-de-lue-tout-en-pronant/>.
71. Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé. « Usage des médicaments en ville durant l'épidémie de COVID-19 : point de situation sur les deux premières semaines du confinement - Point d'information ». 21 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-des-medicaments-en-ville-durant-l-epidemie-de-COVID-19-point-de-situation-sur-les-deux-premieres-semaines-du-confinement-Point-d-information>.
72. Martin Agudelo, Laura. « Le Covid entraîne une chute de la vaccination des nourrissons ! » La revue du Praticien, 28 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/le-covid-entraîne-une-chute-de-la-vaccination-des-nourrissons>.
73. Boissier, François. « DMLA: des retards d'injections intra vitréennes d'anti-VEGF chez de nombreux patients ». AMPnews, 24 avril 2020. - Disponible sur : <https://www.apmnews.com:443/story.php?objet=350429>.

74. Gyldén, Axel. « Guerre des masques entre la Suède et la France - L'Express ». Journal L'Express, 1^{er} avril 2020. - Disponible sur : https://www.lexpress.fr/actualite/monde/europe/requisition-et-indignation-partagee-la-guerre-des-masques-entre-la-suede-et-la-france_2122374.html.
75. « Étude CIRUPT ». Blog du réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance, 15 février 2020. - Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/etude-cirupt/>.
76. Dos Santos, Gwendoline. « Les ruptures de stock de médicaments source d'erreurs médicales ». Le Point, 12 janvier 2020. - Disponible sur : https://www.lepoint.fr/sante/sante-les-ruptures-de-stock-de-medicaments-sources-d-erreurs-medicales-12-01-2020-2357334_40.php
77. Lastennet Zoé « Pénuries de médicaments : une bombe à retardement » Journal du Dimanche. 18 août 2019. - Disponible sur : <https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/lhistoire-de-fous-de-stephane-atteint-dun-cancer-et-touche-par-la-penurie-de-medicaments-3914789>
78. Ferney Jeanne. « La double peine des malades du cancer confrontés à la pénurie de médicaments » Journal La Croix. 14 septembre 2020. - Disponible sur : <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/double-peine-malades-cancer-confrontes-penurie-medicaments-2020-09-14-1201113835>
79. 20 minutes avec AFP. « Cancer : une campagne de mobilisation pour alerter face aux pénuries de médicaments » 20 minutes.fr. 14 septembre 2020. - Disponible sur : <https://www.20minutes.fr/societe/2861147-20200914-cancer-campagne-mobilisation-alerter-face-penurie-medicaments>
80. Gallay Anne-Laure, Schmidt Julia. « Pénuries de médicaments et de vaccins ». France Assos Santé, 2018. - Disponible sur : <https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/01/Penuries-medicaments-Resultats-BVA-dec2018.pdf>
81. UFC-Que choisir. « Devant la responsabilité criante des laboratoires, les pouvoirs publics doivent sortir de leur complaisance » 9 novembre 2020. - Disponible sur : <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-penuries-de-medicaments-devant-la-responsabilite-criante-des-laboratoires-les-pouvoirs-publics-doivent-sortir-de-leur-complaisance-n84943/>

82. Orban D., Pradier C., Staccini P. D. Orban, « Santé Publique UE7 PACES - Chapitre 1 : Définitions et Enjeux ». Éditions Ellipses, 8 novembre 2011. - Disponible sur : https://www.editions-ellipses.fr/PDF/9782729865146_extrait.pdf.
83. Lecomte Flore, Rusch Emmanuel. « Stratégie nationale de santé et loi de santé ». - Disponible sur : <https://www.sfsp.fr/content-page/item/3094-strategie-nationale-de-sante-et-loi-de-sante-3094>.
84. Le Pen Claude, Lévy Pierre. « L' évaluation médico-économique : Concepts et méthodes ». LGM Sciences. Disponible sur : https://www.ces-asso.org/sites/default/files/levaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf
85. « Présentation de Santé Publique France ». - Disponible sur : [/a-propos/sante-publique-france-qui-sommes-nous](#).
86. « L'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences sanitaires ». Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_EPRUS.pdf.
87. « Gestion des stocks stratégiques de produits de santé ». Santé Publique France. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/etablissement-pharmaceutique>
88. « Médicaments et dispositifs médicaux dont l'approvisionnement doit être maintenu en contexte de pandémie - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». - Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pandemie-grippale/Medicaments-et-dispositifs-medicaux-dont-l-approvisionnement-doit-etre-maintenu-en-contexte-de-pandemie/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pandemie-grippale/Medicaments-et-dispositifs-medicaux-dont-l-approvisionnement-doit-etre-maintenu-en-contexte-de-pandemie/(offset)/5).
89. Coulomb Damien. « Onze vaccins obligatoires : Agnès Buzyn annonce une loi fin 2017 et une entrée en vigueur en 2018 ». Le Quotidien du médecin, 5 juillet 2017. - Disponible sur : <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/onze-vaccins-obligatoires-agnes-buzyn-annonce-une-loi-fin-2017-et-une-entree-en-vigueur-en-2018>.
90. Simon Laurent. « Au revoir MITM, bonjour Miss ». Le Pharmacien de France – Magazine, 17 janvier 2019. - Disponible sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/au-revoir-mitm-bonjour-miss>.

91. « Réponse du Ministre des solidarités et de la santé à la question écrite de Question écrite n° 04443 de M. Antoine Lefèvre - Pénurie récurrente de médicaments - Sénat ». Sénat.fr - 31 mai 2018. - Disponible sur : <https://www.senat.fr/questions/base/2018/qSEQ180404443.html>.
92. France Assos Santé. « Pénurie de vaccins et de médicaments : les inquiétudes de France Assos Santé confirmées par une enquête exclusive ». 17 janvier 2019. - Disponible sur : https://www.france-assos-sante.org/communiqu%C3%A9_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/.
93. Thelliez Benoît. « Le pharmacien à la rescousse ». Le Pharmacien de France – Magazine, 15 mars 2019. - Disponible sur : <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/le-pharmacien-a-la-rescousse>.
94. Ordre National des Pharmaciens. « LFSS 2020 : les mesures intéressant les pharmaciens – Communications ». 15 janvier 2020. - Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/LFSS-2020-les-mesures-interessant-les-pharmaciens>.
95. « Vigirupture – Ne cherchez plus, trouvez ». Disponible sur : <https://www.vigirupture.fr/>.
96. « La Direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du Conseil de l'Europe inaugure son site secondaire ». MyPharma Editions | L'Info Industrie & Politique de Santé, 15 novembre 2019. - Disponible sur : <https://www.mypharma-editions.com/la-direction-europeenne-de-la-qualite-du-medicament-et-des-soins-de-sante-du-conseil-de-leurope-inaugure-son-site-secondaire>.
97. Kagni Maxence. « Pénurie de médicaments : les industriels devront constituer jusqu'à quatre mois de stock | LCP ». La Chaîne Parlementaire - Assemblée Nationale, 25 octobre 2019. - Disponible sur : <https://www.lcp.fr/actualites/penurie-de-medicaments-les-industriels-devront-constituer-jusqua-quatre-mois-de-stock>.
98. Moreira Enrique. « Médicaments : la guerre des stocks ». Journal les Echos, 15 septembre 2020. - Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/medicaments-la-guerre-des-stocks-1242657>

99. Food and Drug Administration. « Strategic Plan for Preventing and Mitigating Drug Shortages ». Octobre 2013. - Disponible sur : <https://www.fda.gov/media/86907/download>.
100. « What We Do | Civica Rx | Combating Drug Shortages and Affordability ». - Disponible sur : <https://civicarx.org/about/>.
101. « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France | Feuille de route 2019 – 2022 » Ministère des Solidarités et de la Santé, Juillet 2019. - Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf.
102. « Eudra GMP - Public Layout ». - Disponible sur : <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>.
103. « Biomédicaments : Sanofi inaugure sa première usine digitale de fabrication en continu MyPharma Editions | L’Info Industrie & Politique de Santé ». 15 octobre 2019. - Disponible sur : <https://www.mypharma-editions.com/biomedicaments-sanofi-inaugure-sa-premiere-usine-digitale-de-fabrication-en-continu>.
104. « Dossier de presse – 8^{ème} Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) ». Le Gouvernement de la République Française, 10 juillet 2018. – Disponible sur : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf.
105. Dahan Robert. « Opinion | Médicaments : l'illusion des relocalisations ». Journal Les Echos, 30 septembre 2020. - Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/idees-debats/cercle/opinion-medicaments-lillusion-des-relocalisations-1250331>
106. Moreira Enrique. « Médicament : le déclin d’une production française en mal d’innovation ». Journal Les Échos, 20 mai 2020. - Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/medicament-le-declin-dune-production-francaise-en-mal-dinnovation-1204428>.
107. Ducruet Catherine. « Médicaments : les laboratoires français tirent la sonnette d’alarme », Journal Les Échos, 13 juin 2019. - Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/medicaments-les-laboratoires-francais-tirent-la-sonnette-dalarme-1028714>.

108. Marie Pascal. « Faut-il exclure les médicaments matures de la clause de sauvegarde ? » Le Quotidien du Pharmacien, 27 novembre 2020. - Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/faut-il-exclure-les-produits-matures-de-la-clause-de-sauvegarde>
109. Fouray Daniel. « Conseil d'État « sidéré » par l'afflux des requêtes pendant la crise ». Journal Ouest France, 30 juin 2020. - Disponible sur : <https://www.ouest-france.fr/economie/entreprises/crise-du-coronavirus/coronavirus-le-conseil-d-etat-sidere-par-l-afflux-des-requetes-pendant-la-crise-6888756>.
110. « Proposition de loi visant à créer un pôle public du médicament ». Assemblée Nationale, 7 avril 2020. - Disponible sur : http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2814_proposition-loi.pdf.
111. Comité Hémisphère Gauche. « Nationaliser la santé pour renforcer la sécurité sanitaire ». Journal Libération, 25 mars 2020. - Disponible sur : https://www.liberation.fr/debats/2020/03/25/nationaliser-la-sante-pour-renforcer-la-securite-sanitaire_1783021.
112. Domenech, Claire. « La relocalisation du paracétamol en France se précise ». Capital.fr, 16 juillet 2020. – Disponible sur : <https://www.capital.fr/entreprises-marches/la-relocalisation-du-paracetamol-en-france-se-precise-1375596>.
113. Latieule Sylvie. « M2i va produire un actif pour la réanimation à Salin-de-Giraud ». Industrie Pharma, 16 juillet 2020. - Disponible sur : <https://www.industriepharma.fr/m2i-va-produire-un-actif-pour-la-reanimation-a-salin-de-giraud,112399>
114. « Appel à Manifestation d'Intérêt : Capacity ». BPI France, 17 juin 2020. - Disponible sur : <https://www.bpifrance.fr/A-la-une/Appels-a-projets-concours/Appel-a-Manifestation-d-Interet-Capacity-49917>.
115. « Mesures du Plan France Relance ». Gouvernement de la République Française, 3 septembre 2020. - Disponible sur : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/cfiles/mesures_france_relance.pdf.

116. « Soutien à l'investissement dans des secteurs stratégiques pour la résilience de notre économie » Ministère chargé de l'Industrie et BPI France. 31 août 2020. - Disponible sur : https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/aap/soutien-secteurs-strategiques-2020/aap_resilience_bpi_dge.pdf
117. Jacques Biot. « Relocalisations : Pour le médicament, l'incantation n'est ni nécessaire ni suffisante » 9 La Revue parlementaire. 9 novembre 2020. - Disponible sur : <https://www.larevueparlementaire.fr/articles-revue-parlementaire/3573-jacques-biot-relocalisations-pour-le-medicament-l-incantation-n-est-ni-necessaire-ni-suffisante>
118. Bizard Frédéric. « Souveraineté pharmaceutique : "Relocaliser de vieux médicaments en France n'est pas une bonne idée", lance un économiste » Francetvinfo.fr. 28 août 2020. - Disponible sur : https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/souverainete-pharmaceutique-relocaliser-de-vieux-medicaments-en-france-n-est-pas-une-bonne-idee-lance-un-economiste_4087733.html
119. Moreira Enrique. « Santé : L'Europe veut son agence à l'américaine pour anticiper les prochaines crises » Journal les Echos. 12 novembre 2020. - Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/sante-leurope-veut-sa-barda-pour-anticiper-les-prochaines-crisis-1264142>
120. Mezher Michael. « Trump's 'Buy American' order tasks FDA on essential drugs and devices ». Regulatory Affairs Professionals Society, 7 août 2020. - Disponible sur : <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/8/trumps-buy-american-order-tasks-fda-on-essential-d>.
121. Salomon Jérôme. « Mission d'information COVID-19 : audition de Jérôme Salomon, directeur général de la santé ». Assemblée nationale, 16 juin 2020. - Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/actualites-accueil-hub/mission-d-information-covid-19-audition-de-jerome-salomon-directeur-general-de-la-sante>.

122. Bonte Marie. « Pénuries de vaccins : L'État reprend la main » Le Quotidien du Pharmacien. 27 novembre 2020. - Disponible sur : https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/nouvelles-missions/penurie-de-vaccins-letat-reprend-la-main?xtor=EPR-3-%5BNL_edition_abonnes%5D-%5B20201127%5D&utm_content=20201127&utm_campaign=NL_editionabonnes&utm_medium=newsletter&utm_source=qph
123. Bianchi Frédéric. « La France est moins accueillante que d'autres pays pour la fabrication de médicaments ». BFM BUSINESS, 23 mai 2020. - Disponible sur : https://www.bfmtv.com/economie/consommation/la-france-est-moins-accueillante-que-d-autres-pays-pour-la-fabrication-de-medicaments_AN-202005230072.html.
124. Colin-Oesterlé Nathalie. « Rapport sur la pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent (2020/2071(INI)) » Parlement Européen, 22 juillet 2017. - Disponible sur : https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2020-0142_FR.pdf.
125. Labro Thierry. « L'UE a un remède contre la pénurie de médicaments ». PAPERJAM, 2 juin 2020. - Disponible sur : <https://paperjam.lu/article/ue-a-remede-contre-penurie-med>.
126. Challenges.fr. « L'Assurance maladie vise 1 milliard d'euros d'économies en 2021, moitié moins qu'en 2020 ». Challenges.fr, 26 juin 2020. - Disponible sur : https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/l-assurance-maladie-vise-1-milliard-d-euros-d-economies-en-2021-moitie-moins-qu-en-2020_716617.
127. Ducruet Catherine. « La relocalisation des médicaments oui, mais à quel prix? » Journal les Échos. 24 juin 2020. Disponible sur : <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/la-relocalisation-des-medicaments-oui-mais-a-quel-prix-1218041>
128. Académie nationale de Pharmacie : « PLFSS : Il faut préserver les Médicaments Anciens Indispensables » 5 octobre 2020. - Disponible sur : https://www.acadpharm.org/dos_public/MEDICAMENTS_ANCIENS_INDISPENSABLES_2020.10.05_VF.PDF

XIII. Annexes

A. Interview du Docteur Philippe Poncet : Médecin anesthésiste-réanimateur à Caen

1. Que pensez-vous des pénuries de médicament en tant que médecin ? Aviez-vous déjà des problèmes avant le COVID-19 ?

Il faut savoir, qu'en France, personne ne dispose des stocks suffisant pour faire face à une hausse de la demande. Les français sont connus pour ne pas payer les médicaments chers et ça représente un handicap.

On se rend compte que certaines classes de médicaments, comme les anti-cancéreux mais il est déjà que les produits d'anesthésie soient confrontés à des petites ruptures d'approvisionnement, c'est le cas quand notre fournisseur habituelle n'a pas les produits, généralement on en retrouve avec un packaging différent et une concentration différente. Par exemple, on devait recevoir du Sufenta dosé à 10 gamma par kilo et on a eu dosé à 50 gamma par kilo. Cela peut entraîner des erreurs de prescription ou de préparation et d'administration, c'est déjà arrivé. Est-ce que c'est préjudiciable ? Oui ça peut l'être mais on arrive à s'en rendre compte assez rapidement.

Encore aujourd'hui, pour certains produits pourtant non utilisés durant le COVID-19, comme le Rémifentanyl, on utilise habituellement du dosage de 5mg mais on n'avait plus qu'un dosage à 2mg. Il faut revoir toute la préparation mais ce n'est pas compliqué.

Pour en revenir au curare qui a été beaucoup utilisé durant le COVID-19, le Tacrium, il n'est fabriqué que par un seul laboratoire. Il y a également ses génériques mais la plupart du temps, c'est le même laboratoire qui fabrique les différents produits.

2. Avez-vous du reporter les opérations ? Si oui, comment avez-vous géré le report des opérations prévues pendant le confinement et même après ? Avez-vous du prioriser les opérations ?

Pendant le COVID-19, ce n'est pas tant le déficit en médicament qui nous a bloqué, c'est le fait que les gens ne consultaient pas ou très tardivement. Dire qu'on ne pouvait pas faire ce qu'on voulait, c'est faux. Même si, bien évidemment, nous avons travaillé avec une visibilité moins

bonne et à plus court terme sur les approvisionnements. Pour la Basse-Normandie, on n'a pas été confronté à une vague de rupture car nous n'avons pas eu un influx important de patients en réanimation. Le service de réanimation la craint quand il a été décidé de gérer les stocks au niveau national. On a vu ce que donner une gestion centralisée des masques où il faut gérer des gros stocks avec une priorisation en fonction des dates de péremption et il faut savoir aussi les remettre sur les marchés, ce qui n'est pas la vocation de la pharmacie centrale des hôpitaux.

En temps normal, nous avons une utilisation assez limitée de ces curares car ils sont éliminés en dernier. Sauf qu'en réanimation, nous avons besoin d'une ampoule par heure et par patient, ça correspond à une semaine d'utilisation normale en salle d'anesthésie qui va être consommée en une journée.

Donc, on n'a pas eu à reporter des opérations en soit mais on a essayé, mais ça a été très compliqué, d'orienter les patients, quand c'était possible, vers des anesthésies locorégionales, ce qui peut être également une bonne chose car on évite les curares. Nous avons assuré les urgences même pendant le confinement. On tournait à une trentaine d'opérations par jour au lieu de 130 habituellement. Les chirurgiens décidaient des opérations qu'ils effectuaient et de notre côté, on a mis en place un protocole décisionnel pour une demande d'intervention rapide en fonction de l'opération et on disait de reporter si c'était possible. Car il faut savoir qu'il a fallu déplacer du personnel pour la gestion des patients COVID et que les autres services tournaient, dans tous les cas, en effectif réduit.

3. Avez-vous réussi à rattraper le retard ? Quand avez-vous repris l'ensemble des opérations ?

La reprise de l'activité est normale depuis la fin du confinement. Il doit être apportée une précision. En France, on attend toujours plus de la prime que de l'activité en elle-même. Il a été promis à tous les établissements de santé qui se sont en ordre de bataille pour la crise sanitaire une prime qui garantissait le chiffre d'affaires de 2019 ou presque. Pour la clinique, c'est tentant de la prendre plutôt que d'avoir des frais annexes car ça fera du bénéfice pur. Donc, elle n'a pas tendance à vouloir qu'on travaille davantage. Nous sommes donc en capacité et à part le décalage dans le temps, on a récupéré. C'est difficile d'évaluer le bénéfice/risque du décalage d'une opération par rapport à l'exposition potentielle au COVID-19, surtout que nos patients présentaient des facteurs de comorbidité.

4. Avez-vous été obligé d'adapter vos pratiques d'anesthésie ? Comment s'est passée la relation avec la pharmacie ?

On les a adapté en proposant de réaliser, quand c'était possible, une anesthésie locorégionale et avant tout pour les opérations d'orthopédie et d'urologie. Cela représente 20% des opérations mais uniquement 5% des patients. Ça a été assez difficile à faire accepter aux patients car on a davantage développé l'anesthésie générale et elle n'est pas adaptée aux patients avec des problèmes cardiaques. Les américains l'utilisent dès que possible car ça coûte moins cher.

Le changement des pratiques s'est surtout fait à un niveau régional et le fait de s'adapter et de réduire le nombre d'opérations ont été des demandes du gouvernement mais on a poursuivi les opérations d'hanches très douloureuses, d'hernie discale paralysante, de cancer et les infections de la vésicule qui représentent une part non négligeable des opérations.

Même si nous n'avons pas eu de rupture, on a fait attention à l'utilisation des curares. On a eu recours à une pratique en théorie non recommandée par les sociétés savantes, à savoir la dichotomie d'une ampoule où on fait deux seringues au lieu de faire une ampoule par un patient. Mais le contexte a fait que c'est devenu une pratique acceptée. On était habitué à gaspiller un peu, certains curares pouvant rester 24h à l'air libre étaient au réfrigérateur et il y a une panne. Pourtant, nous sommes en capacité de suivre leur efficacité. Mais la pharmacie a fait jeter les 80 ampoules. Je pense qu'on peut encore les adapter pour sortir de cette logique de l'opulence.

Nous n'avons pas eu à utiliser des produits vétérinaires. Si on prend la Kétamine, il est aussi utilisé chez les humains que les animaux. On a réutilisé d'anciens produits tombés un peu en désuétude mais pas de médicaments vétérinaires.

Pour la pharmacie, il y a une mise au point quotidienne où il était noté les stocks dont on disposait et cela s'est très bien passé.

5. Avez-vous ressenti une dégradation de la santé des patients devant se faire opérer pendant le confinement ?

Alors, oui, on a remarqué qu'une détérioration de la santé des patients qui ont consulté pendant le confinement et juste après car ils ont tardé à venir. Dans certains cas, cela a représenté une perte de chance. Cela s'est vu sur les patients cardiaques avec des pathologies coronaires où les patients ne ressentaient pas de douleur car ils avaient une activité moindre. Pour les vésicules aussi.

On est sûr que sur certains dépistages, dont celui du cancer colorectal, nous avons pris du retard dans la prise en charge. Cependant, il est quasiment impossible de chiffrer exactement les pertes et que le ressenti de chaque médecin ne permettra pas de rendre compte de la situation réelle. Pour ma part, on n'avait pas envisagé de retrouver des patients en mauvais état de santé ou du moins dégradé par une autre pathologie.

Pour la suite, on va sans doute ré-ouvrir une unité COVID plus petite et on aura moins de priorisation ou de report à prévoir.

Il y a plusieurs années déjà que l'Académie nationale de Pharmacie, avec d'autres, s'inquiète de la non-disponibilité de médicaments essentiels. Des mesures législatives, réglementaires et professionnelles ont été prises pour mieux informer les pharmaciens et les patients de ces ruptures d'approvisionnement. La mise en place effective de plans de gestion de pénurie (PGP)¹ pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)², début 2017, n'a pourtant pas permis de régler la situation et on constate au niveau français, comme au niveau européen, une dégradation plutôt qu'une amélioration de la disponibilité de médicaments, notamment les anticancéreux, les antibiotiques et les vaccins, couvrant des aires thérapeutiques essentielles. Il ne s'agit pas ici de produits nouveaux dont la non-disponibilité est associée, le plus souvent, à des problèmes économiques d'accès au marché durant les premières années de leur commercialisation, **mais bien de produits anciens dont l'usage thérapeutique est bien établi et considéré comme ayant un apport majeur**. Pour les anticancéreux, c'est par exemple le cas du 5FU ou de la vincristine. Pour les antibiotiques, il s'agit, par exemple, de l'amoxicilline. En ce qui concerne les vaccins, plusieurs d'entre eux sont inaccessibles régulièrement en France et en Europe.

Les causes de ces ruptures d'approvisionnements sont multiples et cela nécessite que de nombreux acteurs se coordonnent pour résoudre cette situation, au risque, si rien n'est fait de façon volontariste, de voir se dégrader encore davantage cette situation dans les prochaines années. Les États-Unis, confrontés au même problème, ont déjà réagi et mis en place des solutions qui semblent porter leurs fruits. Il est urgent que la France, et plus largement l'Union Européenne, prenne les mesures qui s'imposent pour le bien des patients qui vivent difficilement ces situations. Les acteurs concernés en France sont aussi bien les industriels que les pouvoirs publics et les organismes de régulation dans le domaine de la santé (Ansm, CEPS, DGS, etc.).

Les causes économiques : le prix de certains anticancéreux ou antibiotiques anciens n'étant pas actualisé voire non soutenu dans un marché compétitif pour les produits nouveaux, cela conduit à des marges trop faibles pour que les industriels investissent dans les structures de production, ce qui peut amener parfois à l'arrêt de la commercialisation. De plus, le différentiel de prix entre les différents États européens est souvent un handicap pour la France, surtout lorsque les stocks sont faibles à tous les niveaux de la chaîne de production et de distribution et ne permettent pas de couvrir les ruptures majeures pour les pays les moins attractifs. Des investissements appropriés, et sur une période significative, seraient nécessaires pour relocaliser la production et le développement en Europe. En outre, au niveau hospitalier, les appels d'offres peuvent induire une situation de mono-source sur le territoire national, le plus souvent sans solution de remplacement (absence de « back-up » c'est-à-dire d'alternatives de remplacement) en cas de rupture chez le seul fournisseur référencé.

Les causes industrielles : la mondialisation de l'industrie du médicament a bouleversé le circuit du médicament : délocalisation de la production des principes actifs (et parfois des produits finis) vers l'Asie (Inde, Chine, Sud-est asiatique, ...) pour diminuer les coûts et/ou s'affranchir de contraintes environnementales coûteuses ; complexification de la chaîne logistique (approvisionnement, production, étiquetage pays-dépendant, distribution) ; prévisions de vente de plus en plus difficiles (nouveaux pays, appels d'offres + impact des génériques) ; productions multidestinations (pas assez

¹ La loi de modernisation de notre système de santé (LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016) a intégré dans son article 151 de nouvelles dispositions de lutte contre les ruptures. La loi a prévu un ensemble de nouvelles obligations exigibles depuis février 2017, avec la mise en œuvre de plans de gestion de pénurie pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par les exploitants français concernés. Les dispositions de Lutte contre les ruptures d'approvisionnement des médicaments figurent aux articles L 5121-29 et suivants du Code de la santé publique.

² Les MITM sont définis comme les « médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

de « différenciation retardée³ » possible) ; centre de décision économique à l'échelle mondiale et loin de l'Europe (USA).

Pour réduire les ruptures et les tensions et produire les quantités nécessaires, les enjeux industriels sont multiples : il s'agit de réduire les délais de production, d'accroître la productivité et, pour cela, de réduire la variabilité des étapes de production. Il s'agit aussi d'investir dans de nouvelles capacités industrielles. Toutes ces améliorations supposent le recours à des « variations d'AMM ». Il est donc nécessaire que les procédures de variation soient optimisées en parallèle si l'on veut pouvoir mettre en place des améliorations rapidement et sans être ralenti par les temps d'évaluation desdites variations.

Les causes réglementaires : on constate une augmentation constante des normes BPF (bonnes pratiques de fabrication) et réglementaires (sans compter les normes environnementales) depuis 20 ans. Ainsi, les BPF sont passées de 50 à 300 pages. On observe également une complexification des traitements administratifs post-AMM (variations) sans coordination entre États. Ainsi, pour la majorité de ces produits déjà anciens et gérés par des AMM nationales, les approbations de modification du dossier d'AMM (variations) sont nationales alors que les entreprises sont mondiales et que les variations décidées concernent nécessairement tous les pays dans lesquels chaque médicament est commercialisé. En conséquence, chaque changement peut prendre jusqu'à cinq ans jusqu'à la dernière approbation (exemple des vaccins). De plus, on constate la mise en place d'exigences réglementaires propres aux nouveaux pays en voie de développement (ex : multiplication du nombre de pays avec recontrôle des lots de vaccins par l'autorité nationale). Enfin, on peut constater un durcissement des inspections sans reconnaissance mutuelle ni accord sur les conclusions (ex : une grande entreprise française a sur l'ensemble de ses sites industriels chaque année 240 inspections, dont 70 pour les 18 sites français).

En conclusion, on observe un effet ciseau entre, d'une part l'augmentation régulière des réglementations (BPF, variations, datamatrix et sérialisation, etc...) et des coûts associés, et, d'autre part, la baisse régulière des prix de vente, rendant progressivement impossible la commercialisation des médicaments anciens à bas prix, en dépit de leur intérêt thérapeutique évident. Il faut trouver les moyens, de façon concertée, de sortir de ce cercle vicieux pour assurer la mise à disposition régulière et sans faille de ces molécules **reconnues comme essentielles par les praticiens notamment en cancérologie, pour les maladies infectieuses et pour les vaccins**, et dont le gouvernement, à juste titre, souligne régulièrement l'importance pour la population.

L'Académie nationale de Pharmacie a élaboré les recommandations qui suivent en :

- individualisant les éléments de gouvernance et les mesures possibles pour résoudre les défis économiques, réglementaires et de qualité ;
- distinguant les mesures à prendre d'urgence pour atténuer immédiatement le phénomène de rupture et les mesures à plus long terme pour le prévenir, en apportant des éléments particuliers aux vaccins.

³ La différenciation retardée est un mode de production qui permet de repousser le plus possible en aval la personnalisation des produits dans le cycle de production. Pour le médicament, la personnalisation correspondrait à la dernière phase de production c'est-à-dire la phase de conditionnement secondaire (mise en étui) dans la langue du pays où le lot sera livré. Ce mode de production permettrait une adaptabilité optimale au plus près des besoins. Cependant, ce mode de production est, à ce jour, compromis pour les médicaments anciens (enregistrés dans les États membres, avant les années 2000, c'est-à-dire avant le passage systématique par les procédures harmonisées d'enregistrement), en raison de formules, et/ou d'étiquetages des conditionnements primaires **légèrement différents**, ce qui ne permet pas de diriger une production vers une ligne de conditionnement secondaire pour l'étiqueter **au dernier moment** dans la langue du pays qui est en tension d'approvisionnement.

RECOMMANDATIONS



ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTÉ PUBLIQUE - MÉDICAMENT - PRODUITS DE SANTÉ - BIOLOGIE - SANTÉ ENVIRONNEMENTALE

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Personne morale de droit public placée sous la protection du Président de la République

RECOMMANDATIONS SUR L'INDISPONIBILITÉ DES « MÉDICAMENTS INDISPENSABLES »⁴

Validées par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie (11 juin 2018)

Considérant

- les ruptures d'approvisionnement de médicaments anciens, dont l'usage thérapeutique est considéré comme ayant un apport majeur et non remplaçable dits « médicaments indispensables », tels que certains anticancéreux, antibiotiques, vaccins ;
- qu'en dépit des mesures législatives, réglementaires et professionnelles prises ces dernières années, la situation risque de se dégrader si des mesures complémentaires appropriées ne sont pas envisagées ;
- le confinement sectoriel et la segmentation des territoires institutionnels entraînant un manque de communication et de coordination entre les parties prenantes (industries, distributeurs, Autorités réglementaires, Agences, organismes payeurs).

L'Académie nationale de Pharmacie propose de distinguer les mesures à prendre d'urgence *pour atténuer immédiatement* le phénomène de rupture, et les mesures à plus long terme pour *les prévenir*.

► Dans le cadre des mesures d'urgence, elle recommande les mesures suivantes :

1. Mesures de gouvernance

- Désigner au plus haut niveau de l'État (par exemple au niveau du Premier Ministre) un coordonnateur des actions à mettre en œuvre, qui sera chargé de :
 - o mettre en place un « Groupe élargi » constitué des représentants des Administrations et Agences concernées, de l'Industrie, des pharmaciens hospitaliers et officinaux, des Académies ;
 - o recenser les « médicaments indispensables », en incluant les formes pharmaceutiques et les dosages, avec l'aide des professionnels de santé concernés ;

⁴ S'entend dans le contexte d'un risque de pénurie ou de rupture ou tension d'approvisionnement et pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique

- définir le plan d'action pour chaque produit identifié, accompagné des objectifs opérationnels (délais de mise en œuvre) par chacune des Administrations concernées, chaque acteur ayant sa feuille de route ;
- organiser des réunions d'étapes régulières pour vérifier les avancées et les points de blocage ;
- rester pragmatique, c'est-à-dire ne pas attendre d'avoir identifié l'ensemble des mesures à prendre dont celles à long terme, pour initier les premières démarches et, au contraire, mettre en place rapidement les mesures à retour positif immédiat ;
- rendre public ce plan d'action et publier régulièrement son état d'avancement.

2. Mesures économiques d'urgence

- Identifier ceux des « médicaments indispensables » recensés par le Groupe élargi, dont le prix est la condition limitante de disponibilité et réviser leur prix.
- Au niveau hospitalier :
 - revoir d'urgence les conditions d'appels d'offres :
 - ✓ pour encourager la multiplicité des fournisseurs (ex. : régionalisation + multi-attribution) des « médicaments indispensables », afin de maintenir une présence d'opérateurs en nombre suffisant ;
 - ✓ allonger le délai de façon significative entre l'obtention de l'appel d'offres et le début effectif de l'exécution du marché ;
 - ✓ imposer des quantités contractuelles prévisionnelles comportant une marge de variation raisonnable pour permettre aux industriels une meilleure programmation des campagnes de fabrication ;
 - créer un plafond de différentiel de prix acceptable en cas de défaillance du titulaire du marché ;
 - promouvoir auprès des centrales d'achat et groupements de commandes une bonne anticipation des procédures d'appels d'offres.

3. Mesures d'applications réglementaires

- Au niveau des autorisations de mise sur le marché et des inspections BPF :
 - respecter les délais d'enregistrement réglementaires (AMM et variations d'AMM) ;
 - proposer une révision des lignes directrices européennes (et notamment l'annexe 15 des BPF sur la qualification et la validation) pour prévoir le cas des petites productions, et traiter des cas où le nombre de trois lots industriels de validation n'est pas réaliste ;
 - prévoir un système d'accompagnement et de dialogue avec les industriels, sur un mode de flexibilité réglementaire à l'instar de ce qui a été mis en place par les États-Unis en 2013.

► Dans le cadre du développement de stratégies de prévention à moyen et long terme

○ Mesures de gouvernance

- Au niveau du Groupe élargi :

- prévoir la poursuite de son activité :
 - ✓ pour assurer l'évaluation des impacts de lutte contre les pénuries et mettre à jour la liste des « médicaments indispensables » identifiés par le groupe, en prévoyant des plans d'actions pluriannuels ;
 - ✓ mettre en place une concertation institutionnalisée et permanente avec les organisations professionnelles et les industriels concernés ;
- Au niveau de la Commission européenne :
 - solliciter la création d'un comité stratégique (avec toutes les Directions concernées – Industrie, Recherche, Santé notamment) dont une des missions serait de limiter les effets de "dumping" entre les États membres.
- **Mesures économiques**
 - Créer les conditions d'une relocalisation de la synthèse des substances actives (voire de certains excipients indispensables à la formulation pharmaceutique) en Europe, pour atteindre, par paliers, une indépendance de l'Europe (de l'ordre de dix ans) pour les « médicaments indispensables » par exemple en :
 - créant une taxe à l'importation en Europe des substances actives fabriquées hors Europe (sur le modèle de la redevance GDUFA américain) ;
 - développant un crédit d'impôt-production pour encourager la relocalisation de l'outil industriel pour les matières actives et les formes pharmaceutiques injectables en incluant, si nécessaire, le redéveloppement de procédés environnementaux compatibles ;
 - encourageant la recherche française et européenne en matière de nouveaux procédés de synthèse, notamment *via* la recherche institutionnelle ;
 - pour les « médicaments indispensables » identifiés, promouvoir l'harmonisation des formes et des formules pharmaceutiques au niveau européen.
- **Mesures réglementaires**
 - Inciter la Commission européenne et l'EMA à s'impliquer dans une démarche d'harmonisation internationale pour obtenir un cadre partagé d'évaluation des contenus des dossiers de variation, des définitions et des processus de décision harmonisés (reconnaissance mutuelle à intégrer aux accords de reconnaissance mutuelle (ARM)) afin de prévoir une acceptation automatique au-delà de six mois sans réponse des administrations.
 - Faciliter les démarches des industriels visant à la convergence des conditionnements primaires et des notices des médicaments anciens au travers de l'Europe, pour **faciliter la différenciation retardée**⁵.
 - Pour les médicaments hospitaliers, étudier la possibilité de flashcode/data matrix pour un accès à une notice « universelle ».

⁵ La différenciation retardée consiste à standardiser au maximum les opérations de fabrication y compris de conditionnement primaire et secondaire et à intégrer aussi tardivement que possible les éléments spécifiques à un produit (par exemple les mentions légales d'étiquetage spécifiques à un pays) de manière à s'adapter au mieux au besoin du marché et aussi à réduire les coûts de stock

- *Mesures administratives relatives à l'aspect suivi de la qualité*
 - **Substances actives** : recenser les sources d'approvisionnement validées et établir un catalogue public, disponible de façon claire, sur le site de l'EMA.
 - **Produits finis** :
 - recenser au niveau européen les sites industriels capables de fabriquer des médicaments injectables ;
 - au niveau européen, rapprocher les doctrines d'inspections et initier une démarche de flexibilité réglementaire.

► Mesures spécifiques relatives aux vaccins

- Réduire au strict nécessaire les contrôles de libération lot par lot réalisés par les autorités réglementaires ; dans ce cadre, travailler, au niveau international, à l'élimination des tests sur animaux au profit de méthodes *in vitro* et prévoir une reconnaissance mutuelle, entre les autorités réglementaires, de leurs résultats.
- Informer l'industrie le plus en amont possible des changements de recommandation vaccinale (calendrier et obligations) ;
- Rechercher une harmonisation des calendriers européens des vaccinations (obligatoires et recommandées).
- Harmoniser le plus possible les conditionnements et les notices, pour faciliter la différenciation retardée.

* *

*



PÉNURIES DE MÉDICAMENTS ET DE VACCINS : RENFORCER L'ÉTHIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE DANS LA CHAÎNE DU MÉDICAMENT

Mission d'information sur les pénuries de médicaments et de vaccins

Rapport d'information n° 737 (2017-2018) de M. Jean-Pierre Decool, sénateur du Nord

Largement sous-estimé dans le débat public, le phénomène des pénuries de médicaments est pourtant de plus en plus prégnant et entraîne, outre des conséquences sanitaires majeures, des risques financiers importants ainsi qu'un gaspillage de temps médical et logistique à tous les niveaux de la chaîne du médicament. Il contribue ainsi à la déstabilisation de notre système de soins en même temps qu'il traduit une perte d'indépendance sanitaire préoccupante pour la France comme pour l'Europe.

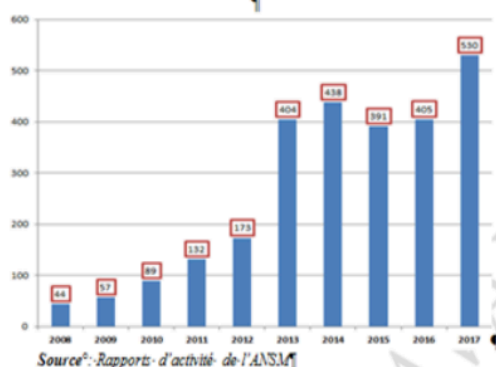
1. – Un phénomène de plus en plus préoccupant, qui ne pourra être résolu par la seule voie juridique

• Depuis quelques années, les situations de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement connaissent une progression très inquiétante, au point que les problèmes d'indisponibilité de médicaments peuvent aujourd'hui être considérés comme **chroniques**, en France comme dans la plupart des États de l'OCDE.

Ces difficultés concernent **l'ensemble des médicaments et des vaccins**, qu'il s'agisse de médicaments d'intérêt vital (dits « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » - MITM) principalement dispensés à l'hôpital, ou de médicaments d'usage quotidien vendus en officine. Les classes thérapeutiques les plus concernées sont les **anticancéreux**, les **anti-infectieux** (antibiotiques et vaccins), les **anesthésiants**, les **médicaments du système nerveux central** (destinés notamment au traitement de l'épilepsie ou de la maladie de Parkinson) ainsi que les **médicaments dérivés du sang**. En raison de la complexité de leur processus de fabrication, les **spécialités injectables** apparaissent comme les plus vulnérables au risque de pénurie.

La durée moyenne des ruptures constatées en 2017 pour les MITM était d'environ **14 semaines**, avec une médiane à 7,5 semaines. Les vaccins sont en moyenne touchés pendant 179 jours.

Évolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement pour les MITM entre 2008 et 2017



• La gestion des pénuries déstabilise l'organisation des soins et génère des coûts humains et financiers élevés. Elle est en effet **chronophage et fortement consommatrice de ressources humaines et médicales** : 16 équivalents temps plein (ETP) y sont chaque semaine consacrés au sein de l'AP-HP ; les pharmaciens d'officine regrettent quant à eux de voir, dans ces situations, la gestion logistique prendre le pas sur leur fonction de conseil. Ces situations et les adaptations de prescription et de posologie qu'elles supposent démultiplient par ailleurs **les risques d'erreur d'administration**.

Les situations de pénurie sont par ailleurs **très coûteuses pour les établissements de santé** dès lors que ceux-ci sont contraints de se procurer des produits de remplacement facturés à un prix très supérieur à celui des médicaments en rupture.

• Les pénuries sont enfin à l'origine d'un **préjudice sanitaire très important pour les patients comme pour la collectivité**. L'indisponibilité récurrente de certains médicaments conduit à des **pertes de chance inacceptables** pour les patients, notamment s'agissant des médicaments anticancéreux et des vaccins indispensables aux populations immunodéprimées - d'autant que les solutions de substitution proposées ne présentent pas toujours les mêmes garanties d'efficacité et de sécurité que le traitement de référence. Elle **met par ailleurs en danger la confiance dans notre système de santé** : les pénuries de vaccins, notamment, suscitent l'incompréhension des malades et sont susceptibles de remettre en cause la fragile adhésion de certaines populations à la stratégie vaccinale.

• Face à ces situations, la France **dispose d'un arsenal juridique solide et fortement renforcé** au cours des six dernières années, qui prévoit de strictes obligations de signalement pour les laboratoires et d'approvisionnement des officines pour les grossistes-répartiteurs. Notre pays a également innové dans la mise en place obligatoire de **plans de gestion des pénuries** pour certains MITM particulièrement vulnérables.

Notre réglementation ne permet cependant pas d'agir directement sur les origines des ruptures lorsque celles-ci interviennent **en amont de la distribution du médicament** : cette phase se

déroule le plus souvent à l'étranger, sous le contrôle de donneurs d'ordres qui ne sont pas nécessairement européens.

2. – Une vulnérabilité française et européenne aggravée par les mutations profondes de l'industrie du médicament

- Les pénuries liées à des ruptures de stock découlent en large partie de la fragilité croissante des chaînes de production pharmaceutiques. Celles-ci alimentent une demande en forte expansion à l'échelle mondiale, tandis que leur réactivité est altérée à la fois par le haut niveau de technologie déployée, les difficultés liées à

l'approvisionnement en matières premières, le foisonnement des normes de sécurité applicables et la forte concentration des sites de production, notamment en Asie. Dans ce contexte, le **décrochage de l'industrie pharmaceutique française et européenne** est à l'origine d'une inquiétante perte d'indépendance sanitaire.

Le constat d'une perte d'indépendance sanitaire française et européenne préoccupante

Selon l'agence européenne du médicament, « près de 40 % des médicaments finis commercialisés dans l'Union européenne proviennent de pays tiers et 80 % des fabricants de substances pharmaceutiques actives utilisées pour des médicaments disponibles en Europe sont situés en dehors de l'Union. »

Selon un rapport du Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques de 2017, « 35 % des matières premières utilisées dans la fabrication des médicaments en France provenaient de trois pays : l'Inde, la Chine et les États-Unis. » Ce rapport a dénombré, en 2016, 128 sites de production de médicaments en France et 92 sites de production de principes actifs, quand l'Inde et la Chine en comptent, chacun, plusieurs milliers.

- Face à cette situation, il est urgent de **mettre en place une véritable stratégie industrielle nationale et européenne pour recréer les conditions d'une production pharmaceutique de proximité.**

Un ensemble d'incitations pourrait ainsi être mis en place **en contrepartie d'engagements prévus dans un accord-cadre associant les industriels aux pouvoirs publics.**

PROPOSITIONS

- Expérimenter la mise en place d'exonérations fiscales ciblées au bénéfice d'entreprises s'engageant sur des investissements pour l'implantation en France de sites de production de médicaments ou de substances pharmaceutiques actives essentiels pour la sécurité sanitaire européenne.
- Instituer un programme public de production et distribution de quelques médicaments essentiels concernés par des arrêts de commercialisation, ou de médicaments « de niche » régulièrement exposés à des tensions d'approvisionnement, confié à la pharmacie centrale des armées et à l'agence générale des équipements et produits de santé.

- Alors que les conditions encadrant la commercialisation des médicaments sur le marché français sont largement centrées sur leur sécurité et la maîtrise de leur coût, **il importe de prendre en compte également les impératifs liés à leur approvisionnement.**

L'**incidence du prix du médicament** sur les pénuries affectant un **certain nombre de produits matures**, qui conservent toute leur place dans l'arsenal thérapeutique, doit notamment être mieux prise en compte.

Les différences de prix entre pays pèsent en effet sur les stratégies d'allocation de leurs stocks par les laboratoires.

À cette difficulté s'ajoutent celles constatées dans le cadre des **achats de médicaments par les établissements de santé**. Notre politique de rationalisation des achats de médicaments hospitaliers, en privilégiant la massification des appels d'offres, a en effet entraîné une **raréfaction des fournisseurs** et la multiplication subséquente des difficultés d'approvisionnement.

PROPOSITIONS

- Revoir les objectifs et la dimension des appels d'offres hospitaliers dans le but de sécuriser les approvisionnements et de préserver des solutions alternatives en cas de défaillance du titulaire du marché.
- Encadrer les surfacturations opérées dans le cadre des procédures d'achat pour compte en fixant un seuil maximal pour les majorations de prix pratiquées dans ce cadre.

- Il est par ailleurs impératif de mobiliser davantage **l'éthique et la responsabilité des entreprises pharmaceutiques**. La production pharmaceutique ne constitue certes pas un secteur économique administré ; pour autant, en raison des conséquences potentielles de ses décisions en

termes de santé publique et de son **financement largement assuré, en France, par la contribution de la solidarité nationale**, il apparaît légitime de lui associer des exigences particulières.

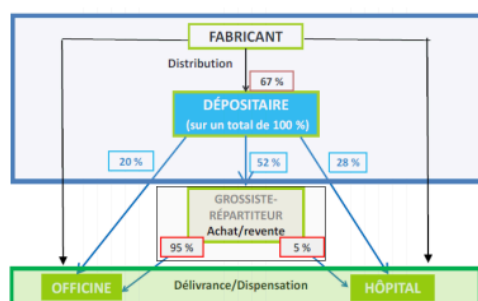
PROPOSITIONS

- Rendre public sur le site de l'ANSM, pour chaque entreprise pharmaceutique, l'historique des ruptures de ses médicaments.
- Rendre publics les plans de gestion des pénuries mis en œuvre par les industriels et les sanctions adressées en cas de manquements dans la notification et la mise en œuvre de ces plans.

3. – Rétablir la confiance entre tous les acteurs de la chaîne de distribution

La distribution du médicament relève d'une organisation complexe, qui fait intervenir de multiples acteurs et des circuits d'approvisionnement parallèles. Au terme de ses auditions, votre mission a relevé que les relations entre les acteurs de la distribution du médicament - laboratoires, dépositaires, grossistes-répartiteurs, pharmaciens d'officine- se caractérisent par un **fort climat de défiance**.

Volumes distribués par chacun des maillons de la chaîne de distribution



Source : Graphique fourni par LOG-Santé (dépositaires)

Dans ce contexte, l'instauration d'une plus grande transparence dans la chaîne de distribution ne pourra que contribuer à lever les malentendus et à renforcer la coopération.

Faute de pilotage centralisé, les différents acteurs de la chaîne de distribution ne bénéficient pas des informations qui leur permettraient d'assurer une gestion efficace des situations de pénurie : il est donc crucial **d'assurer la diffusion de l'ensemble de l'information disponible** à tous les acteurs concernés.

Il convient également de **renforcer la déontologie des pratiques commerciales de la distribution**. Une part importante des auditions de la mission a été consacrée à la question des **exportations parallèles** et à celle des **quotas imposés par les laboratoires**, qui pourraient être à l'origine d'une partie des pénuries. En l'absence de données objectives et vérifiables sur ces aspects qui cristallisent les tensions, l'urgence impose de faire davantage de transparence sur ces pratiques et de **sanctionner tout manquement** aux obligations d'approvisionnement du marché.

PROPOSITIONS

- Mettre en place, sur le modèle du « DP-Ruptures », une plateforme d'information centralisée sur les situations de ruptures et de risques de rupture, renseignée par l'ANSM, les laboratoires, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs, les pharmaciens d'officine et les pharmaciens d'hôpital, et permettant notamment de disposer d'informations actualisées sur les origines des tensions et ruptures et les dates prévisionnelles de retour des produits.
- Confier à l'ANSM le soin d'évaluer les modalités de la répartition de leurs stocks par les laboratoires entre les grossistes-répartiteurs, et sanctionner financièrement tous les industriels qui n'assureraient pas un approvisionnement approprié et continu du marché français en médicaments essentiels.

Il importe par ailleurs de **faciliter l'exercice professionnel des pharmaciens et des distributeurs dans la gestion d'une situation d'indisponibilité**. À cet égard, ménager une **marge d'autonomie au pharmacien** dans l'adaptation du traitement en cas de rupture sur une spécialité, dans un cadre clairement défini et partagé par les professionnels de santé, peut contribuer à atténuer les effets d'une pénurie, sur le modèle québécois.

Un recours accru à la **préparation des doses à administrer** et au **déconditionnement**, qui permettent une délivrance « perlée » des médicaments, pourrait également être envisagé pour atténuer les effets d'une tension d'approvisionnement sur des spécialités destinées à des populations restreintes.

PROPOSITIONS

- Ouvrir aux pharmaciens la possibilité de proposer aux patients une substitution thérapeutique d'une spécialité en rupture.
- Officialiser, sous l'égide de l'ANSM, les bonnes pratiques destinées à encadrer la préparation des doses à administrer par les pharmaciens et définir les conditions dans lesquelles le déconditionnement de certaines spécialités peut permettre une meilleure gestion des tensions d'approvisionnement.

4. Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne

- Réclamée par les parties prenantes du secteur, une **instance nationale de concertation et de gestion des tensions d'approvisionnement associant l'État et les représentants de l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament** doit être mise en place pour **instaurer un dialogue continu** sur la gestion des situations d'indisponibilités.
- Face aux problèmes de pénurie, l'échelle nationale n'est cependant pas la seule pertinente, et *c'est à l'échelon européen que peuvent être recréées les conditions d'une production et d'un approvisionnement sécurisés.*

Dans cet esprit, la France et ses partenaires européens doivent se saisir d'un instrument essentiel qui existe déjà dans la réglementation européenne sans avoir encore été activé : **l'achat groupé de vaccins entre plusieurs États membres**. Les ruptures récentes ont concerné des vaccins pédiatriques pour lesquels il n'existe souvent qu'une seule campagne de production par an, la population cible étant trop restreinte.

Compte tenu des contraintes de production et de commercialisation de **certaines médicaments anciens**, la mission recommande par ailleurs la mise en place, au niveau européen, d'un **statut spécifique** pour la commercialisation et le maintien de ces médicaments sur le marché européen.

PROPOSITIONS

- *Créer une cellule nationale de gestion des ruptures d'approvisionnement, placée auprès du Premier ministre, chargée de définir une stratégie nationale pour la prévention et la résolution des causes des ruptures d'approvisionnement.*
- *Activer l'achat groupé de vaccins essentiels par les États membres et instituer un mécanisme similaire pour l'achat groupé de réserves de sécurité de médicaments destinés à des populations cibles restreintes.*
- *Introduire dans la législation européenne un statut spécifique pour certains médicaments anciens critiques inspiré du statut des médicaments orphelins, comprenant des mesures d'incitation au maintien de leur commercialisation sur le marché européen.*

Yves DAUDIGNY
Président

Sénateur de l'Aisne
(Groupe socialiste et
républicains)



Jean-Pierre DECOOL
Rapporteur

Sénateur du Nord
(Groupe Les Indépendants -
République et Territoires)



http://www.senat.fr/commission/missions/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins/index.html

15, rue de Vaugirard 75291 Paris Cedex 06
01 42 34 46 12 – mission-penurie-de-medicaments@senat.fr



Le présent document et le rapport complet n° 737 (2017 2018)
sont disponibles sur le site du sénat : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-737-notice.html>

3. Rapport au Premier Ministre par Jacques Biot : Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels

Des difficultés d'approvisionnement en certains médicaments surviennent de plus en plus fréquemment en ville et à l'hôpital, avec des conséquences systématiques en termes de désorganisation de la production de soins et de coûts induits, et parfois graves en termes de perte de chance pour les patients concernés. Cette situation n'est pas propre à la France et concerne d'autres marchés, dans les pays développés comme dans les pays émergents. Elle touche pour l'essentiel des médicaments tombés dans le domaine public (hormis le cas des médicaments biologiques - vaccins, dérivés plasmatiques - non analysés dans le présent rapport).

Face à cette situation qui inquiète légitimement les soignants et les patients, les autorités sanitaires, administratives et politiques, en concertation avec les industriels, ne sont pas restées sans réagir et ont développé un arsenal de mesures visant à pallier, dans l'urgence, les situations de rupture de stock lorsqu'elles se présentent. Ces mesures sont développées dans une feuille de route publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé, complétées par diverses mesures inscrites dans le PLFSS 2020, la priorité accordée à ce dossier étant réaffirmée par le Premier Ministre le 19 septembre 2019.

Les mesures en vigueur visent pour l'essentiel à exiger l'information anticipée des autorités, à l'initiative des industriels concernés, en cas de risque de rupture de stock, à imposer la constitution de stocks de précaution, à favoriser la recherche de sources d'approvisionnement alternatives, et à identifier les stratégies thérapeutiques de substitution en cas de pénurie avérée. Dans une logique de plus long terme et en complément de ces mesures visant à traiter les conséquences des ruptures de stock lorsqu'elles surviennent, le Premier Ministre a souhaité engager une réflexion stratégique visant à définir les actions de nature industrielle et économique propres à éviter leur survenue.

Cette mission m'a été confiée par lettre du 30 septembre 2019, pour remise d'un rapport en janvier 2020. Une équipe de trois agents publics de haut niveau a été affectée à partir du mois de novembre 2019 pour m'assister sur ce projet ; la conduite rapide et objective de cette analyse n'aurait pas été possible sans leur engagement et leur compétence que je tiens à souligner.

Reconnaissant que des travaux très complets ont déjà été rendus sur le sujet, notamment par l'Académie de Pharmacie et par une commission ad-hoc du Sénat, et au vu du court délai qui nous était imparti pour rendre nos conclusions, nous avons concentré les auditions, au nombre d'une cinquantaine, sur les acteurs les plus à même de documenter les aspects stratégiques de la question, en veillant à ne pas interférer avec les sujets traités, de manière très opérationnelle, par les groupes de travail créés en juillet 2019 sous l'égide de la Ministre. Le présent rapport rend compte de l'analyse des causes et des recommandations que nous formulons pour éviter les pénuries dans le futur. Tant l'analyse des causes que les recommandations s'avèrent au final fort consensuelles, les auditions n'ayant pas fait ressortir de divergence majeure entre les parties prenantes que nous avons entendues.

Les causes des ruptures de stock de médicaments sont très multifactorielles – davantage encore que ne le laissait pressentir la lettre de mission. Dans les différentes analyses statistiques disponibles (France et USA) une cause majeure colligée porte sur un "déséquilibre de l'offre et de la demande", formulation passablement tautologique pour décrire une situation de tension de marché.

Si l'on cherche à remonter un pas plus en amont en termes de causalité, il apparaît que des ruptures d'approvisionnement en principes actifs sont à l'origine de 20 à 30 % au plus des pénuries. Ces arrêts de production peuvent eux-mêmes avoir des causes économiques, environnementales, sanitaires ou industrielles. Si une délocalisation des productions chimiques a effectivement été observée au cours des décennies passées, l'interruption de production peut survenir dans tous les territoires (France, Italie, Espagne, Japon, Chine, etc.). Le regard spécifique que nous avons porté sur la Chine, signalée dans la lettre de mission, montre qu'une fraction importante des arrêts de production résulte d'une 1 « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France », Feuille de route 2019-2022 9 intervention proactive des autorités chinoises dictée par des considérations environnementales ou de sécurité sanitaire. Des ruptures peuvent également survenir au stade de la répartition et du conditionnement primaire ou secondaire. C'est notamment le cas pour des formulations à haute technicité et souvent à haute spécificité telles que les injectables (antibiotiques, anesthésiques, antimitotiques), généralement localisées en Europe. La délocalisation n'est pas inéluctable et des initiatives industrielles pour consolider et renforcer la production chimique sur le territoire européen sont envisageables si les conditions économiques sont garanties.

Indépendamment des cas de rupture complète d'approvisionnement à l'une ou l'autre étape du processus de fabrication et de distribution, un déséquilibre de l'offre et de la demande peut

également survenir du fait de la montée en puissance des systèmes de santé des pays émergents ou en voie d'émergence. C'est le cas en particulier en Chine et dans plusieurs pays d'Afrique, dont les systèmes de santé basculent très rapidement dans la modernité, au bénéfice des populations locales. Compte tenu de la rigidité des processus de production, la montée en puissance de l'offre ne suit pas nécessairement la croissance du marché.

Dans ce contexte de tension, il est logique au plan européen que les écarts de prix puissent conduire des acteurs à privilégier l'approvisionnement des marchés les plus rémunérateurs. Toutefois, la survenue de ruptures dans un pays tel que les États-Unis, voire en France sur le marché hospitalier, où dans les deux cas les prix ne font pas l'objet d'une régulation, montre que la responsabilité ne peut être imputée seulement à une intervention excessive de l'administration sur la fixation des prix.

De manière synthétique, la cause générique des pénuries réside en fait dans la complexité, industrielle et réglementaire, du processus de fabrication d'un médicament. Ce processus implique systématiquement une succession d'étapes, d'abord pour la synthèse du principe actif, qui peut impliquer des dizaines de réactions consécutives, puis pour la mise sous forme pharmaceutique, puis le conditionnement secondaire et primaire. Un principe actif donné est généralement réparti sous différentes formes pharmaceutiques, chacune d'elle étant à son tour commercialisée sous différents conditionnements par plusieurs exploitants concurrents (environ 2800 principes actifs pour 15 000 à 20 000 spécialités commercialisées).

Si, lors du lancement d'une nouvelle molécule, l'ensemble du processus industriel est généralement intégré au sein du laboratoire d'origine, il n'en va pas de même lorsque le médicament tombe dans le domaine public et que sa commercialisation se répartit entre de multiples génériqueurs. A ce stade, tout ou partie des étapes de production sont sous-traitées par les laboratoires titulaires de l'AMM, pour des raisons d'optimisation économique, chez des façonniers spécialisés dans les différents types de fabrication (synthèse chimique, mise sous forme pharmaceutique, conditionnement).

Chaque laboratoire titulaire de l'AMM a pour obligation de documenter, dans le dossier de chaque médicament qu'il commercialise, les opérateurs responsables et les sites de réalisation de chacune des étapes à partir de la synthèse chimique (elle-même documentée par un Drug Master File ou DMF). Pour garantir la conformité au dossier d'enregistrement des médicaments commercialisés, il n'est pas possible de changer d'opérateur ni de site pour chacune des étapes, en dehors des sites déposés dans le dossier. A contrario, lorsque plusieurs sites sont déposés

pour une étape de production donnée, tous ne sont pas nécessairement activés en régime permanent, et ceux qui ne le sont pas ne sont pas nécessairement en mesure de monter leur cadence de manière instantanée.

En France, les laboratoires ont l'obligation de mettre à jour annuellement auprès de l'ANSM, au mois de mars, le dossier d'enregistrement de chacune des spécialités qu'ils commercialisent ("état des lieux"). L'ensemble de ces informations ne sont pas actuellement exploitables de manière informatisée et automatisée.

Modifier un site de réalisation d'une étape de production nécessite un processus de développement industriel et de documentation de longue haleine, impliquant la réalisation de plusieurs lots, la vérification de leur conformité aux spécifications du dossier en termes physico-chimiques (y compris en ce qui concerne le profil d'impuretés), le dépôt de ces analyses auprès des autorités chargées de la sécurité du médicament, la vérification et l'approbation par ces dernières. En conséquence, le transfert d'une étape de production d'un médicament vers un site différent du ou des sites déposés au dossier peut nécessiter plusieurs mois voire plusieurs années, entre le temps nécessaire pour la réalisation des investissements et celui nécessaire à la validation réglementaire. A contrario, la fonction du développement commercial, au sein des façonniers, notamment au stade de la synthèse chimique, requiert une expérience et un professionnalisme spécifiques, qualification rare sur le marché de l'emploi.

Au terme de cette analyse, il apparaît donc que la fréquence actuelle des ruptures de stock, et surtout la difficulté à y remédier une fois qu'elles sont établies, résulte des causes suivantes :

- Une absence de visibilité par les acteurs sur les maillons potentiellement fragiles de la chaîne d'approvisionnement d'une spécialité générique donnée.
- La difficulté voire l'impossibilité, pour des raisons réglementaires, de lancer rapidement une alternative industrielle en cas de pénurie avérée.
- L'absence de leviers économiques, en ville comme à l'hôpital, pour favoriser le maintien des productions menacées et a fortiori pour encourager la relocalisation en Europe, dans des conditions environnementales, sanitaires et financières satisfaisantes, d'étapes de production cruciales.

Nos recommandations stratégiques sont en conséquence les suivantes :

- **Doter l'ANSM d'un système d'information moderne, intégrant de manière automatisée une cartographie détaillée et à jour, opérateur par opérateur et site par site, de l'ensemble des étapes de production de la totalité des spécialités commercialisées, permettant, par des moyens d'analyse de données, d'identifier de manière prospective les spécialités pour lesquelles, indépendamment du nombre de laboratoires titulaires de l'AMM, une ou plusieurs étapes de production amont (chimie ou mise sous forme pharmaceutique) sont vulnérables car concentrées chez un seul façonnier ou chez un petit nombre d'entre eux.**
- **Promouvoir l'instauration d'une coopération internationale réglementaire, sur le mode des ICHs (consacrées à l'harmonisation des procédures de mise sur le marché des molécules nouvelles), pour harmoniser les pratiques réglementaires relatives aux molécules anciennes, partager avec les autres autorités de sécurité du médicament les informations relatives aux spécialités susceptibles de pénuries, et coordonner les réponses industrielles ou sanitaires à apporter à ces cas.**
- **Proposer un dispositif réglementaire adapté pour les appels d'offres hospitaliers, afin d'imposer aux acheteurs un processus d'achat stratégique favorisant la diversité et la fiabilité des fournisseurs.**
- **Proposer un dispositif réglementaire adapté pour que le CEPS, retrouvant sa vocation initiale, soit légitime à prendre en considération les perspectives industrielles et puisse, sous réserve de l'avis scientifique et indépendant de la HAS sur la nécessité réelle des spécialités concernées (SMR important confirmé), et sous réserve de l'avis d'une instance ad-hoc (à définir) sur la validité des perspectives économiques présentées par les industriels, moduler, annuler voire inverser les baisses de prix imposées à certaines spécialités anciennes dont le tarif de remboursement devient asymptotique au prix de revient.**
- **Affirmer le caractère stratégique des industries d'amont du médicament, favoriser l'émergence éventuelle d'un leader national susceptible de jouer un**

rôle consolidateur et, pour certaines spécialités identifiées comme exposées au risque de pénurie par le système d'information de l'ANSM, procéder de manière anticipée à des appels à projets en vue de la relocalisation en Europe par des industriels, sous conditions économiques garanties à long terme et si pertinent dans un cadre d'un actionnariat semi-public, d'étapes de production stratégiques.

Il est proposé à l'autorité politique, afin de donner à ces recommandations une portée opérationnelle, de désigner pour chacune d'entre elles un chef de projet sous statut public.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY,

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

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

TITRE

« RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT : PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE ? »

Résumé

Les ruptures d'approvisionnement sont un phénomène qui prend de l'ampleur depuis le début de la dernière décennie. On y trouve de nombreuses causes qui se situent à chaque étape du cycle de fabrication et de distribution du médicament. Cela concerne donc de nombreuses parties prenantes comme les industries de santé et les agences nationales de sécurité du médicament. Elles ont d'importantes conséquences sur l'organisation du système de santé, que ce soit au niveau des professionnels de santé que des patients. Différentes instances ont rédigé des rapports afin de comprendre au mieux ces problèmes et ont émis diverses propositions opérant sur les différentes causes des ruptures. Il s'agit, avant tout, des aspects réglementaires, incluant la qualité et la production des produits de santé, et des aspects économiques avec le prix du médicament et les mesures favorisant une production plus locale. La crise sanitaire du coronavirus a exacerbé les causes des ruptures d'approvisionnement et amené à réfléchir à d'autres solutions pour palier à ce problème de santé publique.

TITLE

« SUPPLY SHORTAGES: PUBLIC HEALTH PROBLEM? »

Summary

Supply shortages are a phenomenon that has been on the rise since the beginning of the last decade. There are many causes for this, at every stage of the drug manufacturing and distribution cycle. It therefore concerns many stakeholders such as health industries and national drug safety agencies. It has an important impact on the organisation of the health system, both at the level of health professionals and patients. Different bodies have drafted reports to gain a better understanding of these problems and have put forward various proposals to act on the different components of the disruptions, which are above all the regulatory aspects, including the quality and production of health products, and the economic aspects with the price of the medicine and measures to encourage more local production. The coronavirus health crisis has exacerbated the causes of supply shortage and has led to consideration of other solutions to this public health problem.

Mots-clés

Ruptures d'approvisionnement, tension, pénurie, accès aux produits de santé, santé publique, chaîne du médicament