

Académie nationale de Pharmacie

Pénuries de médicaments

Livre blanc (Annexe)

*pour une gouvernance cohérente et pérenne,
qui assure la viabilité économique
des médicaments anciens indispensables*

Réflexion support

PRÉAMBULE

Un médicament est composé d'une substance active (le principe actif) et d'excipients. Ces derniers contribuent à la forme pharmaceutique (aussi appelée forme galénique), ce qui détermine son mode d'administration, conditionne le transport de la substance active jusqu'à son lieu d'absorption dans l'organisme et permet de contrôler le devenir du principe actif dans l'organisme.

Les problèmes actuels de pénuries et de ruptures concernent à la fois les étapes de synthèse des principes actifs et la forme pharmaceutique finale. Ils ont été complexifiés depuis plusieurs mois par des tensions d'approvisionnement concernant l'ensemble des composants du médicament, y compris ceux pour le conditionnement (papier, carton, aluminium, plastique, verre...) sous forme de spécialités pharmaceutiques délivrées au patient. La forme galénique comme le conditionnement contribuent à la bonne conservation du médicament.

Ces problèmes de pénuries portent sur toutes les familles de médicaments essentiels, difficilement ou non substituables et généralement anciens, notamment certains antibiotiques (ex : amoxicilline), des sédatifs, des médicaments antidouleur (ex : paracétamol), des corticoïdes, des anesthésiques ou des anticancéreux.

Les tensions d'approvisionnement peuvent aussi dépendre de la forme galénique concernée (injectable, comprimé, gélule, sirop, collyre...) et touchent plus spécialement des médicaments destinés à de plus petites populations de malades. C'est ainsi que la pédiatrie est actuellement très touchée : pour le paracétamol, ce sont les sirops pédiatriques qui sont en rupture, pour l'amoxicilline, les formes les plus impactées sont principalement les suspensions buvables à usage pédiatrique, même si les formes orales destinées à l'adulte (comprimés, gélules) font également l'objet de tensions.

Ces tensions touchent principalement les médicaments anciens, présents majoritairement sous forme générique. Les causes des ruptures sont multiples.

Il y a tout d'abord une forte demande mondiale de médicament avec une croissance actuelle de l'ordre de 10% et les capacités de production ne suivent pas, en particulier pour les produits injectables.

Mais derrière se cache un vrai problème économique. Depuis plusieurs décennies et face aux pressions exercées sur le prix du médicament par la plupart des gouvernements occidentaux, l'industrie pharmaceutique a massivement délocalisé la synthèse des molécules tombées dans le domaine public voire la fabrication de la forme galénique dans des pays à faible coût de production, principalement l'Inde et la Chine. Les entreprises du médicament ont, pour les mêmes raisons, poussé ces mêmes sous-traitants asiatiques à se spécialiser sans cesse davantage. Ainsi la synthèse d'un principe actif qui se fait en plusieurs étapes peut mobiliser séquentiellement plusieurs sous-traitants, répartis parfois sur l'ensemble de la planète. Il en est de même quant au fractionnement des étapes de production de la forme galénique jusqu'à son conditionnement et son étiquetage en général spécifique par pays.

La chaîne de production est donc très peu robuste, avec des cycles de production longs, à la merci d'une fermeture d'usine ou de l'arrêt d'une de lignes de production, d'une difficulté d'approvisionnement en matière première ou d'une évolution de la législation du pays producteur qui peut entraîner un arrêt brutal de production, comme cela a été le cas en 2017 en Chine.

Par ailleurs, avec l'arrivée massive des génériques et la concurrence qu'elle a engendrée, les prévisions de vente des industriels sont devenues de plus en plus difficiles à établir en multipliant le nombre de clients finaux.

La pandémie de Covid-19 a encore aggravé le problème en limitant la production médicamenteuse, notamment en Asie qui fournit l'essentiel du marché mondial. Mais la situation n'est pas nouvelle. Dès 2011, l'Académie nationale de Pharmacie alertait déjà sur les ruptures d'approvisionnement des médicaments résultant d'un effet ciseau : augmentation régulière des réglementations et des coûts associés face à une baisse régulière des prix de vente. Dans son rapport de 2018, elle a décrit les facteurs économiques, réglementaires et industriels et émis des recommandations.

C'est face à la non prise en compte d'un certain nombre de facteurs structurels, qui sont déterminants pour l'amélioration de la situation, que l'Académie a souhaité revenir sur les principaux facteurs structurels et, tout spécialement, la réalité économique des médicaments anciens qui met en péril la poursuite de leur commercialisation et en vis-à-vis l'absence d'une gouvernance cohérente en France. Ses réflexions sont consignées dans ce Livre blanc, constitué d'une synthèse et de cette annexe, qui présente la réflexion-support.

Table des matières

Préambule	2
Les pénuries de médicaments : symptôme d'un modèle économique qui s'essouffle	2
1er enjeu stratégique : avant de penser relocalisation, il faut assurer la viabilité des médicaments anciens et aussi le maintien/ la sauvegarde de notre industrie locale	5
Des prix bas en France et des capacités industrielles mondiales tendues : l'équation délétère	5
Une situation qui va empirer en France dès 2023	5
Les PME françaises qui assurent 40 % de l'approvisionnement en médicaments du quotidien sont en danger	6
2ème enjeu stratégique : assurer la compétitivité de la chimie fine pharmaceutique	6
3ème enjeu stratégique : Une gouvernance cohérente et pérenne	9
D'abord, recenser les médicaments critiques	9
Un manque de cohérence par manque de visibilité de la stratégie sanitaire (Le plan de relance 2030)	10
4ème enjeu stratégique : les urgences en formation et en recrutement	13
Un déficit en ressources humaines alors qu'il s'agit d'une industrie stratégique	13
La pharmacie en grand danger, à cause d'une réforme des études PASS/LAS qui aboutit à une diminution drastique du nombre d'étudiants	15
A ceci s'ajoutent un déficit de formation en chimie par rapport aux autres pays européens, un déficit de formation aux nouvelles technologies et un recul dans certaines disciplines essentielles pour le fonctionnement des sites industriels	15
5ème enjeu : Appels d'offre hospitaliers : commencer par casser la course au gigantisme des marchés.	16
Face aux pénuries de produits de santé, que peut-on dire des mesures prises par l'Etat depuis 2018 – Le plan Buzyn ?	18
Le plan Buzyn (2018) : il ne s'est pas attaqué aux réelles causes du problème	18
Liste des sigles et acronymes	21
notes et références	23

LES PÉNURIES DE MÉDICAMENTS : SYMPTÔME D'UN MODÈLE ÉCONOMIQUE QUI S'ESSOUFFLE

Les pénuries ne cessent de croître depuis une décennie dans le monde, depuis que l'Académie nationale de Pharmacie avait lancé sa première alerte en 2011. La pénurie de médicaments et les tensions d'approvisionnement ne sont plus des phénomènes rares.

Fin septembre 2022, Medicines for Europe, le syndicat européen des fabricants de génériques, a adressé une lettre ouverte¹ à la Commission européenne pour mettre en garde sur les tensions d'approvisionnement qui risquaient de survenir cet hiver 2022-2023, en particulier découlant de l'explosion du prix des matières premières, alors que les médicaments génériques représentent 70 % en volume des médicaments délivrés dans l'Union européenne. Selon ce syndicat, le prix de l'électricité a été multiplié par dix pour certaines usines de médicaments en Europe et le coût des matières premières a augmenté de 50 à 160%.

Le 13 octobre 2022, le Leem a publié un communiqué² dans lequel l'ensemble des dirigeants des entreprises du médicament en France expriment publiquement leur vive inquiétude vis-à-vis du Projet de Loi de Financement de la Sécurité sociale (PLFSS) pour 2023, lequel « bat des records d'austérité et menace l'accès des patients aux médicaments. » Il met l'accent sur le fait que le système français actuel de régulation et de financement du médicament ne correspond plus aux enjeux actuels et encore moins à ceux de demain, puisqu'il ne permettra pas de résoudre le problème des ruptures.

Même si le phénomène de tensions/ruptures est d'envergure européenne voire internationale, certains Etats sont plus fragiles que d'autres, car ils ont perdu de vue que produire des médicaments est d'abord une aventure industrielle. Et que toute aventure industrielle doit être accompagnée d'une politique appropriée à moyen et long terme, qui donne de la visibilité et qui soit réactive en cas de crise. Être exigeant sur la disponibilité des médicaments suppose de faire en sorte que les industriels aient encore un intérêt économique à inventer, développer et produire les médicaments et les mettre sur le marché. La plupart des médicaments qui connaissent des ruptures, des tensions d'approvisionnement ou des retraits du marché sont des médicaments anciens d'usage bien établi (médicaments matures), et très bon marché, le plus souvent désormais uniquement présents en tant que génériques de médicaments princeps disparus, avec un faible retour sur investissement, voire sans marge. Depuis le rapport de l'Académie nationale de Pharmacie sur ce sujet en juin 2018³, il y a eu quelques avancées en France, essentiellement en termes d'organisation des remontées d'information, mais en fait aucune vraiment sur le fond, sur les causes racines, et nos recommandations de l'époque restent plus que jamais d'actualité.

La France s'enorgueillit, grâce à son système d'assurance maladie, de pouvoir accueillir, au bénéfice des patients, les innovations les plus récentes. Et c'est en partie là que se joue le conflit cornélien, difficile à gérer pour tout Etat. D'un côté, des médicaments anciens qui n'intéressent plus les laboratoires innovant car la marge sur ces médicaments anciens ne permet plus de soutenir la production et le maintien des AMM ; de l'autre des traitements innovants de plus en plus onéreux voire ultra-onéreux, lesquels ne rencontrent pas de rupture d'approvisionnement sauf exception, essentiellement dans les phases de lancement, lorsque la demande n'est pas stabilisée et est parfois difficilement anticipable. Ces traitements pèsent sur le budget des systèmes de santé, au détriment des médicaments anciens, toujours indispensables. Le modèle économique actuel du médicament, on le voit, pose de plus en plus la question de sa viabilité. Parfois, l'absence d'innovation majeure (souvent pour des raisons économiques) dans certains champs thérapeutiques rend essentiels des médicaments « anciens », quarante ou cinquante ans après leur première mise sur le marché. C'est le cas, par exemple, d'une grande partie des antibiotiques, des médicaments utilisés dans l'épilepsie et d'autres maladies de la sphère neurologique, des médicaments d'anesthésie-réanimation, des médicaments utilisés dans l'angor, les troubles du rythme ou l'insuffisance cardiaque, les anticancéreux et la liste n'est pas exhaustive.

Les pénuries de médicaments sont d'abord dues à des causes économiques, lesquelles se répercutent sur l'outil de production et la capacité industrielle. Une étude⁴ récente chiffre à 30 % les écarts sur les investissements entre l'Europe et l'Asie du fait des contraintes HSE (hygiène sécurité environnement) en Europe et à 40 % les écarts de compétitivité principalement dus aux coûts de main d'œuvre (salaires évalués à 4,5 x plus élevés en France qu'en Chine).

Aussi, lorsque la marge est insuffisante le produit ne doit parfois sa « survie » que grâce à la délocalisation vers des pays ayant des coûts salariaux moindres et qui sont moins exigeants en termes environnementaux, ce qui est particulièrement préoccupant au plan sanitaire et éthiquement interpellant de la part des pays qui en profitent, lorsque l'on comprend que dans le Sud de l'Inde, les niveaux d'antibiorésistance sont dangereusement élevés du fait de la pollution de surface et de la pollution des eaux et qu'une étude française a montré qu'une personne sur deux revenant d'Inde est porteuse de bactéries multirésistantes, alors qu'elle ne l'était pas avant son départ⁵.

La crise de la Covid 19 a brusquement mis en lumière la fragilité des chaînes d'approvisionnement des médicaments « matures », leur complexité et la grande dépendance de l'Europe dont la France vis-à-vis de ce qu'il est dorénavant courant d'appeler 'l'usine du monde', la Chine et l'Inde.

Il faut être conscient que, sans la mondialisation, de nombreux médicaments matures auraient déjà disparu, puisque cette délocalisation a permis de diminuer [transitoirement] les coûts de production et permis la poursuite d'une offre en Europe et notamment en France. Notre pays a donc profité et continue de profiter, avec un certain opportunisme, des pays aux économies émergentes, qui ont de fait compensé notre absence de clairvoyance, de courage politique voire d'anticipation politique, en dépit des alertes. Ces pays émergents se développent à leur tour. Ils souhaitent aussi améliorer leur niveau sanitaire et protéger leur environnement. Ils privilégient leur marché (très important et en croissance forte en Inde et en Chine), notamment pour répondre eux-mêmes aux enjeux de la crise sanitaire ; ils investissent pour améliorer leur outil industriel et garantir leur souveraineté, ce qui fragilise un peu plus la l'Europe et la France.

A nos économies européennes de transformer ce handicap en opportunité en considérant que progressivement, le différentiel de coût entre la Chine, l'Inde et l'Europe s'atténuera. Il est possible d'imaginer sur un temps long un rééquilibrage de la production vers l'Europe, dès lors que des politiques éclairées sur plusieurs années permettront les investissements nécessaires ciblés **avec un fléchage raisonné** sur ce que nous devons préserver à tout prix. Cependant, et il faut y insister, il faudra veiller à combiner **cette nouvelle politique d'offre locale** avec **un soutien de la demande vers cette offre locale**.

Tout se jouera aussi dans la gouvernance de ces nouveaux enjeux et la mise en place d'une politique du médicament qui permette aux industriels une vision sur le temps long, car investir dans un outil industriel performant, investir pour améliorer des processus industriels afin de les rendre performants, robustes, éco-compatibles et compétitifs est un processus nécessairement long et onéreux. Et cette dynamique ne sera possible que si on s'interroge sur un ensemble d'enjeux structurellement associés : le maintien et le développement des compétences grâce à une politique pragmatique de formation initiale et de formation continue qui soit en adéquation avec les vrais besoins du terrain, une législation pharmaceutique adaptée qui module les exigences en fonction d'analyses de risque prenant en compte les connaissances acquises sur le produit et le recul de fabrication, un modèle raisonnable en matière d'appels d'offre hospitaliers, pour éviter l'effet pervers des super-groupements d'achats, dont le gigantisme assèche progressivement l'offre en diminuant le nombre d'industriels postulant, la mise en place de mécanismes réduisant les exportations parallèles, qui n'enrichissent que quelques distributeurs au détriment des comptes sociaux et des stocks nationaux destinés aux patients des pays à prix faibles.

Et cette politique devra se décliner à l'échelle de notre continent européen, car aucun pays ne pourra seul faire face aux enjeux. Cette politique devra être coordonnée entre les Etats membres pour plusieurs raisons : 1°) la production industrielle n'a en général pas pour objectif de servir un seul pays ; 2°) les compétences en matière de chimie pharmaceutique ne sont pas également réparties au sein de l'Europe. Certains pays ont un meilleur savoir-faire que d'autres selon les types de production, de produits. ; 3°) les écarts de prix importants entre pays européens stimulent la circulation incontrôlée des produits, laquelle aboutit à la nécessité de constituer des stocks, qui pèse encore plus sur l'économie du système et va jusqu'à impacter les efforts d'augmentation de la capacité industrielle, car les capacités de stockage sont limitées et tout surstock pour de mauvaises raisons vient en concurrence avec la capacité nécessaire pour augmenter la production.

Du côté de la législation pharmaceutique, l'hyperréglementation actuelle, sans flexibilité et sans étude d'impact lors de l'initiation d'une nouvelle norme et de sa mise en place, sans étude des vrais bénéfices pour le patient en rapport au risque de détruire de la capacité industrielle, doit être combattue. Il s'agit d'ailleurs souvent, en France, de surinterprétations administratives des normes, puisque le censeur n'est pas le payeur, alors qu'*in fine* il participe à la destruction de l'attractivité industrielle et de la souveraineté de notre pays.

Dans notre rapport de 2018, nous avons montré les effets de la lourdeur du mécanisme européen concernant les « variations » d'AMM, qui retarde les évolutions industrielles, les adaptations, qui les bloque parfois. L'Europe est toujours dans l'attente d'une révision de la législation européenne pour prendre en compte des guidelines négociés au niveau international, pour certains depuis 10 ans, ce qui creuse encore le déficit d'attractivité avec les USA notamment. Cette révision est en cours de réflexion, mais les effets ne seront pas visibles à court terme tenant compte des cycles de négociation au sein de l'Union.

Les USA ont été novateurs dans cet exercice pragmatique, puisque ce fut le thème de la loi **Sécurité et Innovation** promulguée le 9 juillet 2012, dite loi FDASIA, qui a imposé à la FDA de soumettre au Congrès un plan stratégique pour améliorer la réponse de la FDA à la prévention et à l'atténuation des pénuries de médicaments, en plaçant le pragmatisme et la flexibilité au cœur du raisonnement. Cette loi fut complétée ensuite, en septembre 2012 de la "FDA User Fee Reauthorization Act of 2022," laquelle comportait des dispositions notamment sur les principes actifs produits en dehors des USA pour des médicaments génériques commercialisés aux USA [Generic Drug User Fee Amendments (GDUFA)], et a permis d'inverser le mouvement anarchique qui se développait avec des industriels asiatiques dont la fiabilité était inversement proportionnelle à leur opportunisme économique (constaté à l'époque). L'Europe n'a pas mis en place de mesures protectionnistes comparables. On constate d'ailleurs que les mesures protectionnistes aux USA voire en Chine sont de plus en plus nombreuses.

C'est donc un **nouveau pacte de responsabilité** qui doit être promu en France et en Europe, où **l'adaptabilité et la flexibilité réglementaire**, confortées par **des analyses de risque bien conduites** et comprenant tous les aspects du risque (**dont l'économie** au sens premier de sa définition [bonne administration des richesses matérielles (d'une maison, d'un État – Petit Robert), doit pouvoir alimenter, comme cela est déjà prévu par les bonnes pratiques ou les recommandations ICH, la décision des Autorités en lieu et place d'un listing d'exigences technico-réglementaires prédéterminé s'appliquant indifféremment aux nouveaux principes actifs comme aux médicaments matures. Lorsqu'une association de patients milite pour réintroduire sur le marché un « vieux médicament » qui peut avoir un intérêt pour une petite population de patients, non seulement elle doit être accompagnée par des pouvoirs publics empathiques, mais elle ne doit pas se heurter à une réglementation qui assimile une nouvelle mise sur le marché d'un ancien médicament à une mise sur le marché de la dernière innovation biotechnologique⁶ ! Dès lors, le coût est insurmontable pour ces petites structures associatives, alors que le médicament est bien connu et pourrait améliorer rapidement l'état de certains patients. L'enjeu éthique est de taille, même s'il s'agit de patients peu nombreux,

Là encore, l'Europe peut dynamiser le système, à condition que les représentants des citoyens aient conscience de ce qui se joue.

D'ailleurs, la gestion itérative, collaborative, anticipatrice, exceptionnelle, réalisée par l'Agence européenne du médicament, des autorisations de mise sur le marché des vaccins et des médicaments de la Covid 19 a montré combien le pragmatisme centré sur le fond scientifique et l'intelligence devrait rester notre boussole commune, même si cela suppose un courage politique sans faille. L'Agence européenne a montré l'exemple. Elle est sortie des processus établis, pour inventer un processus de travail exigeant et permettant le maximum de réactivité, tout en conservant comme boussole la rigueur scientifique.

Le pragmatisme doit donc être au centre de ce nouveau modèle et il doit être soutenu par les représentants des citoyens.

Ainsi, par exemple, l'ancien statut réglementaire de médicaments d'« usage médical bien établi », disparu de la législation pharmaceutique actuelle, mériterait d'être repensé dans l'objectif de **faciliter la réintroduction de médicaments anciens arrêtés** pour raisons économiques et correspondant à des besoins non couverts ou l'enregistrement de sources alternatives en médicaments matures les plus indispensables.

Il faut insister sur le fait aussi qu'un médicament ancien n'est pas un médicament qui n'évolue plus ou ne nécessite plus d'investissement y compris de recherche. **Il faut valoriser à sa juste valeur l'innovation technologique permanente** qui optimise les procédés de fabrication, les fiabilise, les modernise. Et toutes les évolutions qui améliorent l'impact environnemental doivent être prises en compte dans la logique économique de ces médicaments.

Il faut aussi faire en sorte que les moyens financiers permettent de développer de nouvelles indications sur ces produits « matures », notamment pour répondre à des besoins non couverts (par exemple, en pédiatrie).

Cette volonté de pragmatisme sera nécessairement vertueuse, même si c'est ambitieux et que cela demande de reconsidérer, de rebaser, ce qui a été construit à l'aune des nouveaux besoins, lesquels ne sont plus, comme par le passé, des besoins de masse.

Cette évolution est liée à l'explosion exponentielle des connaissances scientifiques et médicales ces vingt dernières années. **La diversité des besoins ne doit pas faire peur. Elle requiert de réinventer le mode de travail entre les chercheurs, les innovateurs, les développeurs et les autorités de contrôle.** Il n'y a plus d'un côté, les industriels et de l'autre les censeurs, **il y a une communauté au service de patients**, et qui doit communiquer vite et bien, pour éviter des impasses et des culs de sac.

Il faut **une politique industrielle au plus près de tous ces enjeux de santé publique**, qui soit en résonance, en cohérence avec elle – qui permette l'équilibre entre Sécurité d'approvisionnement et Innovation,

Pour l'instant, **il y a visiblement une absence de cohérence stratégique** : d'un côté, le plan France Relance a octroyé plus de 800 millions d'euros d'aides pour des projets de santé, et le plan Santé 2030 prévoit 7,5 milliards d'euros d'investissements dans le pays. De l'autre côté, la France poursuit une politique de prix des médicaments anciens risquant de mettre à mal **l'industrie locale en place**. En 2023 l'annonce de baisse de prix à hauteur de 800 millions et une clause de sauvegarde qui a déjà doublé pour les médicaments anciens met en péril la poursuite de fabrication en France voire met en péril aussi l'approvisionnement des médicaments produits à l'étranger, y compris en provenance d'Inde.

Outre que cette absence de cohérence risque de rendre partiellement inopérants les efforts financiers colossaux d'investissement consentis par notre pays en vue d'une réindustrialisation utile pour notre souveraineté, telle que voulue par le Président de la République, elle est synonyme de risques pour la santé publique.

Le médicament, qui représentait en France 14% des dépenses de santé il y a dix ans, atteindra moins de 10% fin 2023. Alors que l'Allemagne, le Portugal, l'Espagne augmenteront leur prix en 2023, **pour tenir compte de l'augmentation actuelle des coûts de production de 20% à 30%**, voire plus, pour la France, c'est le constat d'une baisse de 6 milliards d'euros en une décennie. Comment cette baisse ne peut-elle être que très impactante sur l'approvisionnement en « médicaments du quotidien », et le tissu industriel local tout spécialement. Les auditions menées par l'Académie montrent aussi que nous allons vers une « compression de l'offre », pour les « médicaments du quotidien », avec des arrêts de commercialisation au sein des portefeuilles des laboratoires et pas seulement sur des segments de niche. On peut

s'attendre à des arrêts de commercialisation, au sein de gammes de produits, et notamment de formes/dosages pédiatriques.

Pour enrayer ce cercle vicieux, il y a plusieurs enjeux à court terme et moyen terme, que nous allons passer en revue

1ER ENJEU STRATÉGIQUE : AVANT DE PENSER RELOCALISATION, IL FAUT ASSURER LA VIABILITÉ DES MÉDICAMENTS ANCIENS ET AUSSI LE MAINTIEN/ LA SAUVEGARDE DE NOTRE INDUSTRIE LOCALE

DES PRIX BAS EN FRANCE ET DES CAPACITÉS INDUSTRIELLES MONDIALES TENDUES : L'ÉQUATION DÉLÉTÈRE

La grande majorité des médicaments en tension ou en ruptures sont des médicaments « matures » peu coûteux, comme l'a encore constaté récemment l'Assemblée nationale (en juin 2021). L'Allemagne dont le nombre de signalements est approximativement le dixième du nombre observé en France pratique des prix supérieurs au prix français. Et pourtant, son Ministre de la santé, le 20 décembre 2022, face à l'augmentation des pénuries explique que *les prix des médicaments qui n'ont plus de brevet sont très bas et que dans ce domaine nous avons exagéré, nous sommes allés trop loin dans la course à la rentabilité* et prévoit un paquet législatif pour soutenir les médicaments produits en Europe

Sur un autre plan, nous avons expliqué, dans notre rapport de 2018, que le marché pharmaceutique est en forte expansion au niveau mondial (+ 6% par an voire + 10 % en ce moment) et que le différentiel entre l'offre et la demande était devenu critique à partir de 2010, avec un déficit d'offres, notamment par l'effet conjugué de la destruction de capacité industrielle devenue obsolète (notamment pour les injectables) en lien avec l'évolution des normes, dont les bonnes pratiques de fabrication, et de l'augmentation de la population mondiale, avec des pays émergents de moins en moins émergents et de plus en plus en demande de biens de santé.

Ainsi, les causes principales des pénuries de médicaments sont à la fois les prix bas et les capacités industrielles mondiales, lesquelles sont tendues. Plus la marge est faible, moins il est possible d'ajouter de capacité industrielle. Plus la marge est faible, plus l'industriel a des difficultés pour améliorer l'outil industriel et disposer de ressources humaines pour améliorer son système de management de la qualité, ce qui se traduit par une augmentation des incidents, des pannes, des arrêts de production.

Et c'était sans compter sur une inflation qui s'invite dans le paysage depuis plusieurs années (dès avant la crise Covid-19) et que la crise internationale actuelle accroît dans des proportions inconnues depuis la fin des années 1980.

Ne pas vouloir voir et comprendre cette équation délétère assez simple nous conduit collectivement à rechercher des responsabilités là où elles ne sont pas et de mettre en place des solutions dont l'inefficacité nous enfonce petit à petit dans un cercle vicieux : l'ajout progressif de mesures de plus en plus contraignantes pour les industriels, par exemple la constitution de stocks de sécurité de 2 à 4 mois spécifiquement destinés au marché français, qui augmente d'autant les coûts, sans résultat visible voire avec un résultat apparemment contre-productif puisque le nombre de signalements de ruptures augmente d'année en année, comme le nombre d'arrêts de commercialisation. *In fine*, et ultime perversion, les industriels du médicament semblent apparaître progressivement comme ceux organisant des ruptures (comme nous avons pu le lire sur certains réseaux sociaux). Le divorce est consommé et plus personne n'arrive à raisonner sagement.

UNE SITUATION QUI VA EMPIRER EN FRANCE DÈS 2023

Plus la part des génériques croît, plus la Sécurité sociale fait des économies et plus élevée est la *Contribution M* qui impacte significativement les industriels commercialisant des médicaments matures !

La *Contribution M* n'est due par les entreprises commercialisant des médicaments remboursables en France que lorsque le chiffre d'affaires global en médicaments remboursables de l'année civile, minoré des remises, réalisé par l'ensemble des entreprises est supérieur à un montant M fixé par la loi :

- pour 2021, le montant M a été fixé à 23,99 milliards d'euros (au II de l'article 35 de la LFSS 2021) ;
- pour 2022, le montant M a été fixé à 24,5 milliards d'euros (au IV de l'article 26 de la LFSS 2022), ;
- pour 2023, le montant M a été fixé à 24,6 milliards d'euros (au II de l'article 18 de la LFSS 2023).

Cet outil fiscal a été mis en place en 1999 afin d'encadrer les dépenses de médicaments remboursables et tenir ainsi l'objectif national des dépenses de l'Assurance-maladie. En clair, une taxe pour ne pas creuser davantage le fameux "trou de la Sécu". Cette clause de sauvegarde est basée sur la croissance du marché des médicaments remboursables. Pour

faire court : plus le dépassement de l'enveloppe budgétaire allouée chaque année par la Sécurité sociale est important, plus le montant de la taxe est conséquent. Cette contribution fiscale est ensuite répartie entre les entreprises, au prorata du chiffre d'affaires réalisé en France.

Cette taxe concernait initialement les laboratoires dits princeps (commercialisant des médicaments sous brevet). Mais, depuis 2019, tous les industriels sont concernés c'est-à-dire également ceux commercialisant des médicaments ayant le statut de génériques ou ceux commercialisant d'autres médicaments anciens, matures, depuis longtemps dans le domaine public.

D'après nos auditions, en cumulant la *Contribution M* (118 M€), les baisses de prix (96 M€) et les effets dus à l'inflation (23 M€), l'équilibre économique des médicaments génériques, n'aura jamais été aussi fragilisé qu'en 2021 au point de générer des pertes, chez plusieurs industriels du secteur générique, d'autant plus qu'ils pénètrent le marché en lieu et place du princeps. Pour les génériques de ville remboursables, l'excédent brut d'exploitation (*indicateur exprimant la capacité d'une entreprise à générer des ressources de trésorerie du seul fait de son exploitation*) fut de 0,3 %⁷ du chiffre d'affaires à comparer au secteur des médicaments princeps qui fut à 9,6 %. Pour comparaison, l'excédent brut d'exploitation du secteur générique est de 19 %, au Royaume Uni, de 17 % en Espagne, de 16 % en Italie, de 14 % en Allemagne⁸.

Le scénario le plus optimiste pour les génériques remboursables en officine pour 2022 serait un excédent brut d'exploitation à 0,1 % (le moins optimiste, en fonction de l'inflation est entre -1% et -3,6 %). Pour 2023, il devrait être entre -1,8 % et -11,3 % en 2023.

Face à ces chiffres, comment ne pas exprimer **nos plus vives inquiétudes sur la disponibilité des médicaments anciens indispensables en France à partir de 2023**, qu'ils soient présents sous statut de génériques ou de statut plus ancien encore (certains mis sur le marché avant même la brevetabilité des médicaments),

LES PME FRANÇAISES QUI ASSURENT 40 % DE L'APPROVISIONNEMENT EN MÉDICAMENTS DU QUOTIDIEN SONT EN DANGER

En fait, la situation se détériore en France depuis 10 ans, détérioration qui a déjà entraîné des conséquences sur la dynamique de notre Pays. **En quinze ans, la France a rétrogradé de la première à la quatrième place des producteurs européens** derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie. Sous la pression des coûts, de larges pans de production ont depuis été abandonnés et délocalisés, au profit de pays comme la Chine et l'Inde.

La France recense encore 271 sites de production pharmaceutique en France, et 35 000 salariés en production. De plus, 160 entreprises correspondent à des PME/TPE/ETI avec 23 900 personnes sur les sites de production (emplois locaux). Ces usines fabriquent 36,7% des médicaments commercialisés en France. Leur activité est plutôt orientée sur des médicaments anciens d'usage bien établi. Cependant, 43,7 % des médicaments fabriqués par ces petites et moyennes entreprises sont des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (67% des médicaments correspondent même à des médicaments de service médical rendu important). Le prix moyen de leurs médicaments est cependant **50 % inférieur au prix moyen du médicament en France**.

Une attention particulière doit être portée à cette industrie locale. Il est essentiel de maintenir ce tissu en termes de souveraineté sanitaire pour notre pays, sur ces médicaments peu onéreux et surtout ciblés sur des traitements nécessaires au quotidien à l'hôpital ou sur des traitements des maladies chroniques importantes. Ce sont des entreprises à forte empreinte locale et qui participent à l'emploi. Elles sont essentielles à la souveraineté sanitaire de notre Pays.

2ÈME ENJEU STRATÉGIQUE : ASSURER LA COMPÉTITIVITÉ DE LA CHIMIE FINE PHARMACEUTIQUE

La chimie fine pharmaceutique est un maillon essentiel de l'équation en termes de souveraineté

La production de principes actifs pharmaceutiques utilise deux grands types de procédés : la synthèse chimique organique et biochimique ainsi que les procédés de bio-production, s'inscrivant dans le périmètre plus large des biotechnologies. **La chimie continue à jouer un rôle majeur dans la découverte des médicaments** : plus des deux tiers des nouveaux médicaments mis sur le marché⁹, chaque année, sont constitués de « petites molécules¹⁰ » issues de la synthèse chimique organique. En outre, les principales innovations, dont l'utilisation d'ARN messager comme vecteur vaccinal¹¹ ou la fabrication d'immuno-conjugués¹², n'auraient pas été possibles sans l'apport de la chimie¹³. La chimie et la biologie sont de plus en plus intimement associées. Pour la chimie, le nombre d'étapes peut varier notamment selon la complexité du principe actif à synthétiser. Généralement, ces étapes sont de l'ordre de 10 à 20, avec une complexité technique croissante. Les principes actifs pharmaceutiques obtenus par procédé chimique peuvent l'être aussi par procédé apparenté de type biochimique (hémisynthèse, fermentation). Les antibiotiques ou les stéroïdes produits par fermentation sont, par exemple,

considérés comme des substances chimiques (« petites molécules »), même s'ils sont de source biologique comme matériau de départ.

Une différence est à mettre en exergue entre la chaîne d'approvisionnement des médicaments à base de principes actifs chimiques (les « petites molécules ») et les biomédicaments (« macromolécules¹⁴ ») issus de la biotechnologie. La chaîne d'approvisionnement des petites molécules est schématiquement divisée en deux parties, d'une part, les opérateurs qui synthétisent (industrie de la chimie fine pharmaceutique) et d'autre part, les opérateurs qui produisent le médicament proprement dit, pour obtenir la/les formes pharmaceutiques adéquates pour son administration à l'Homme (industrie pharmaceutique). En revanche, actuellement, la chaîne d'approvisionnement des médicaments obtenus par biotechnologie et encore sous brevet, dont la production issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires, est majoritairement réalisée en continuum¹⁵ entre les premières étapes de préparation de la substance active et les dernières étapes de façonnage du médicament.

La chimie organique de synthèse consiste en une série de réactions chimiques réalisées dans des réacteurs polyvalents. En amont de la chaîne de synthèse, la première étape est la fabrication de la matière de base (substances chimiques, enzymes¹⁶, etc.). **Ces matières de base** (ou intrants de base) sont transformées lors d'étapes successives donnant lieu à la production de produits chimiques, appelés produits « intermédiaires ». *En fin de chaîne de production*, les principes actifs sont isolés par extraction, cristallisation et filtration, et souvent séchés, broyés et mélangés. La dernière étape est celle de la purification.

Pour les petites molécules, l'industrie de la chimie fine pharmaceutique est ainsi **un maillon essentiel de l'équation en termes de souveraineté**. Disposer d'une chimie fine pharmaceutique éco-compatible et au plus proche des fabricants pharmaceutiques (fabriquant le médicament) est un enjeu stratégique de premier ordre et un enjeu écologique aussi.

En septembre 2019, le Premier Ministre a confié à Jacques BIOT, ancien Président de l'École Polytechnique une mission avec pour objet de faire des propositions pour limiter le risque de rupture d'approvisionnement sanitaire, aux fins de renouer avec une stratégie européenne d'indépendance et de souveraineté dans le domaine pharmaceutique. Il aura fallu attendre **la diffusion du rapport de la Mission Biot¹⁷**, en juin 2020, pour enfin lire que le caractère stratégique de cette industrie de la chimie fine pharmaceutique, qui forme l'amont de la chaîne de valeur du médicament, doit être affirmé.

Le nombre de ruptures de stocks liées aux principes actifs est relativement faible en comparaison des autres causes (elles correspondaient à 15 % du total en 2018, et peut-être même moins en 2022 – données Ansm). Cependant, les ruptures dont la cause est l'indisponibilité d'un principe actif sont perçues à la fois comme plus durables et plus profondes dans leurs effets, même si *a priori* les données quantitatives à disposition n'arrivent pas à objectiver cette perception. Cependant, le nombre de ruptures de stocks liées aux principes actifs peut augmenter en cas de crise sanitaire ou de crise géopolitique entraînant des restrictions à l'exportation à partir des pays de fabrication. D'où l'importance de réanalyser nos vulnérabilités à l'aune de ce contexte international.

Dans les faits, l'Europe et la France ne manquent pas de poids lourds de la chimie fine pharmaceutique. En d'autres termes, les sites de production (environ quatre-vingts sites en France) et les compétences ne manquent pas. Portée par un mouvement de relocalisation de la production de certains actifs pharmaceutiques (API) que l'on ne trouvait quasiment plus qu'en Asie, la chimie fine pharmaceutique française et européenne se remodèle actuellement. On a récemment assisté à la création du français EuroAPI sur la base d'actifs de Sanofi. De son côté, Seqens s'est encore davantage recentré sur la pharmacie, fusionnant avec Wavelength. Et le 20 octobre 2022 a vu la création d'Axplora, un nouvel acteur, allemand, fusionnant l'allemand PharmaZell, l'italien Farmabios et le français Novasep.

On peut également citer des firmes d'importance, comme Axtyntis, Fareva, PMC Isochem, Weylchem Lamotte, Servier, Minakem, Isaltid, Interor, etc. Et l'on compte aussi quelques TPE très spécialisées.

En dehors des producteurs produisant pour leur propre compte (exemple Servier), majoritairement, comme l'indiquait l'étude du pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques (PIPAME)¹⁸, de mars 2017, les sites de production de principes actifs en France fabriquent essentiellement pour des tiers et sont tournés principalement vers l'export (autour de 80 % voire plus). De fait, ils approvisionnent des marchés où les prix des médicaments matures sont plus élevés, sachant que la France est parmi les États ayant les prix les plus bas en Europe pour les médicaments matures.

Ce secteur a été fortement touché par la désindustrialisation dans les années 2000. Ces derniers mois, et tout spécialement à l'occasion de la crise COVID-19, de nombreuses actions ont été menées pour favoriser le rapatriement de productions. Tout spécialement, le programme France Relance du Gouvernement, au travers des appels à manifestations d'intérêt (A.M.I.) a permis de redynamiser l'offre (soutien public aux investissements de l'ordre de 40 %).

La solution n'est cependant pas uniquement de créer de nouvelles usines de chimie pharmaceutique, mais d'utiliser à plein celles qui existent, d'améliorer les procédés de fabrication et de renforcer la compétitivité des productions, par des mécanismes de rééquilibrage face à la concurrence asiatique.

Cependant, la difficulté actuelle pour cette industrie européenne est de pouvoir attirer et fidéliser des clients européens. Pour le président du Sicos-biochimie, « *L'innovation apportée sera-t-elle suffisante pour replacer l'économie à un niveau compétitif par rapport aux concurrents non européens ? Si ce n'est pas le cas, nos clients iront acheter meilleur marché*

ailleurs. Par conséquent, nous ne sommes pas sûrs que les [...] millions investis puissent trouver un retour sur investissement »^{19 20}.

Selon le Sicos-Biochimie, les études ont montré que près de 50 % de l’empreinte carbone d’un principe actif sont dus à une sous-traitance hors Europe. L’industrie chimique européenne, dans son ensemble, a fait tous les efforts possibles pour être en conformité avec les législations européennes et les spécificités nationales. « Aujourd’hui, le coût associé à ces efforts est un surcoût par rapport à des productions réalisées en Asie où les contraintes environnementales et HSE sont moins drastiques, ce qui est discriminatoire »²¹, en l’absence d’un système de vérification environnementale équivalent à celui existant pour la vérification des BPF au niveau international, hormis un premier guide publié par l’OMS pour les antimicrobiens, dans l’objectif de la lutte contre l’antibiorésistance²².

De plus, la part de l’énergie dans le coût de production d’un principe actif est non négligeable, même si ce secteur n’entre pas dans la catégorie des « energy intensive ». La hausse de l’énergie est un mouvement de fond, notamment parce que nos pays doivent se diriger vers une production d’énergie décarbonée plus chère. Ce secteur est donc plongé dans une forte instabilité sur la *supply chain* du principe actif : à côté de la hausse de l’énergie, sont enregistrées des hausses sur les prix de matières premières, comme les solvants et les intermédiaires, de l’ordre de 30 %²³. « Nous devons répercuter ces hausses dans nos prix »²⁴.

De plus, une étude²⁵ chiffre à 30 % les écarts sur les investissements entre l’Europe et l’Asie du fait des contraintes HSE en Europe et à 40 % les écarts de compétitivité dus aux coûts essentiellement liés aux coûts de main d’œuvre (salaires évalués à 4,5 x plus élevés en France qu’en Chine). Les fabricants asiatiques et indiens seraient spécialisés sur des productions ayant des volumes élevés et des marges plus faibles. Les APIs à plus haut volume et marge basse sont donc davantage produits en Asie.

Cette même étude identifie les **vulnérabilités d’approvisionnement** en API pour l’industrie du médicament afin d’être plus précis pour s’attaquer aux problèmes de rupture et de pénuries. Plusieurs types de vulnérabilités ont été identifiées :

- (1) des matières actives qui font face à des approvisionnements fragiles en intrants/matières premières en amont de la chaîne de valeur, aux réactifs et intermédiaires particulièrement critiques qui sont achetés auprès d’un nombre limité d’acteurs ou encore d’acteurs installés hors des frontières de l’Europe ;
- (2) des principes actifs qui ont des chaînes de production complexes, avec de nombreuses étapes et des technologies particulières ;
- (3) des principes actifs dont la synthèse repose sur des technologies anciennes, avec par exemple des rejets importants et peu encadrés hors UE, mais dont les coûts de traitement seraient prohibitifs en Europe ;
- (4) des principes actifs avec des prix trop bas pour inciter les industries européens à se positionner ;
- (5) des principes actifs dont la demande est instable, souvent de très faible volume et difficilement anticipable, et que la demande peut exploser en cas de crises sanitaires notamment (exemple : médicaments d’anesthésie/réanimation en 2020 pendant la crise de la Covid-19, avec une demande multipliée par 10 ou par 15).

Des soutiens sont nécessaires en R&D pour retravailler les procédés et les rendre plus performants [Cf. le cas du paracétamol²⁶] et moins polluants (grâce à des procédés de synthèse en flux continu, de micro-fluidique, de biocatalyse, d’électrochimie, d’hémisynthèse etc.). Des actions ont déjà démarré dont le rapatriement de la dernière étape de synthèse du paracétamol, intégré au plan de Relance 2030 initié par le Président Emmanuel Macron en 2020.

L’enjeu général est de faire en sorte que les industriels situés en Europe aient une masse critique de clients et atteignent un niveau de rentabilité suffisant pour garantir leur pérennité. Ce n’est donc pas uniquement grâce à des investissements ponctuels, quoique parfois massifs, que nous saurons nous préserver des pénuries dans le futur. Car il faudra faire en sorte que les industriels qui commercialisent les médicaments « matures » (soit sous statut génériques, soit sous un autre statut en tant que médicaments anciens du domaine public), puissent faire appel durablement aux industriels de la chimie fine européenne sans grever encore leur marge, qui sont actuellement faibles.

A défaut, il faudra tenir compte des productions en Europe dans le prix final du médicament et faire en sorte que, par exemple, les appels d’offres hospitaliers prennent en compte cette production française ou européenne. Ce qui est valable pour les principes actifs l’est également pour les produits finis (les médicaments).

Cependant, et il faut insister, **la souveraineté dans le domaine de la chimie fine pharmaceutique ne doit pas seulement s’analyser en termes de production des actifs pharmaceutiques.** Elle doit aussi prendre en compte **la disponibilité de tous les intrants, et tout spécialement, les matériaux chimiques et minéraux de base.** Se focaliser uniquement sur la relocalisation des dernières étapes de synthèse ne permettra pas de recouvrer une souveraineté en cas de conflits géopolitiques notamment. D’où l’importance d’analyser l’ensemble des étapes de chaque synthèse pour évaluer l’ensemble des risques à chaque maillon de la chaîne. Par exemple, dans le cas de rapatriement de la synthèse du paracétamol sur une usine en France, le précurseur PAP (4-aminophénol), restera totalement importé. On ne réduit donc pas totalement le risque de blocage en cas d’incident géopolitique ou de crise sanitaire.

3ÈME ENJEU STRATÉGIQUE : UNE GOUVERNANCE COHÉRENTE ET PÉRENNE

D'ABORD, RECENSER LES MÉDICAMENTS CRITIQUES

Le rapport²⁷ de la mission IGAS/CGE

Lancée à l'initiative du Haut-Commissariat au Plan dont le rapport a été remis en décembre 2021, la mission IGAS/CGE a poursuivi deux objectifs :

1. Proposer une méthodologie d'identification des médicaments et des dispositifs médicaux d'une criticité particulière, hors situation de crise ;
2. Proposer des solutions de nature à assurer la continuité d'approvisionnement pour les produits critiques identifiés et déterminer les conditions, et le cadre de cohérence de nature à favoriser leur généralisation.

Cette mission conduite à la fois par l'IGAS et le CGE rejoint les conclusions du rapport Biot, ainsi que celle de l'Académie nationale de pharmacie développées dans son rapport de 2018, c'est-à-dire que **tant qu'aucune liste de médicaments critiques n'aura pas été établie**, qui pourrait guider et prioriser les politiques à entreprendre, les tensions persisteront, voire s'aggraveront d'autant que le contexte économique général reste tendu.

La mission IGAS/CGE a identifié 3695 médicaments identifiés comme médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en France (l'Ansm a récemment revu ce nombre à la hausse ; il se situerait autour de 6000 médicaments soit la moitié du portefeuille de médicaments sur le marché).

Grâce à un travail de structuration des données recueillies par l'ANSM auprès des exploitants de médicaments, la mission a pu élaborer une méthode d'identification de « médicaments critiques », basée sur un croisement de deux catégories de données :

- une appréciation par les cliniciens concernés de l'intérêt thérapeutique majeur et du caractère irremplaçable de certains médicaments ;
- les caractéristiques de vulnérabilités des chaînes de production de ces produits, documentées dans les fichiers de l'ANSM (nombre d'exploitants, de fournisseurs et de sites de production, localisation de la fabrication des principes actifs et de la production du produit fini).

L'exercice a pu être conduit à son terme pour deux aires thérapeutiques : la cardiologie (pour certaines indications) et l'anesthésie-réanimation (bloc opératoire et réanimation).

Pour la cardiologie, l'analyse de la chaîne de production, selon les critères définis par la mission, a mis en lumière la fragilité des DCI suivantes : nadolol, l'association valsartan/sacubitril, l'adrénaline, la dopamine, l'isoprénaline, le levosimendan. Et deux autres DCI doivent être surveillées : la noradrénaline et la bumétanide.

Pour l'anesthésie-réanimation, l'analyse de la chaîne de production, selon les critères définis par la mission, a mis en lumière la fragilité des DCI suivantes : l'ensemble des curares, et plus particulièrement à ce jour le mivacurium, le fentanyl, le sufentanyl, les fluranes, la ropivacaïne, l'hémi-succinate d'hydrocortisone et l'ocytocine.

La mission suggère de généraliser la méthodologie d'identification mise en œuvre à l'ensemble des classes thérapeutiques, sous réserve de disposer d'un système de traitement adapté des états des lieux pharmaceutiques annuels (souvent abrégé sous le sigle EDL pour Etats Des Lieux) au niveau de l'ANSM, préalable que l'Académie a relayé à diverses occasions, notamment lors des travaux de l'InCA, sur la liste des anticancéreux indispensables, travaux qui se sont heurtés au déficit de moyens en système d'information de l'ANSM.

Les travaux d'identification et de validation des principes actifs critiques sur l'ensemble des classes thérapeutiques sont actuellement poursuivis dans le cadre du contrat stratégique de filière (CSF Santé) piloté par la DGE, à partir de la liste issue de la mission IGAS/CGE et en coordination avec la DGS (sur les éléments de criticité thérapeutique) et l'ANSM (sur les éléments de fragilité de la chaîne d'approvisionnement).

Le groupe de travail Disponibilité des produits de santé et souveraineté sanitaire de l'Académie nationale de Pharmacie

Le groupe de travail *Disponibilité des produits de santé et souveraineté sanitaire* de l'Académie nationale de Pharmacie, dans l'optique de restaurer progressivement une autonomie en matière d'approvisionnement des biens de santé en Europe, et aussi dans l'optique de rechercher les mesures concrètes les plus à même de réduire les tensions et les ruptures

d'approvisionnement, a travaillé sur la **liste des médicaments de réanimation et celles des médicaments anticancéreux indispensables au traitement des patients.**

Pour les anticancéreux, ces travaux²⁸ prennent largement en compte les réflexions qui se sont tenues en 2018 par un groupe de travail piloté par l'Institut national du cancer auquel l'Académie était associée, dont le résultat n'a pas été rendu public. Les substances actives proposées à la surveillance renforcée ont toutes ou presque eu des ruptures ces dernières années. Ce travail a été réalisé en coopération avec l'association européenne des pharmaciens hospitaliers (European Association of hospital Pharmacists)

Pour l'Académie, ce travail d'identification par classes thérapeutiques est un préalable indispensable à **la mise en cohérence entre une politique sanitaire et une politique industrielle du médicament.**

Sur ces médicaments, un travail de fond doit être réalisé assez rapidement pour apprécier les vulnérabilités tout au long de la chaîne de valeur. Des actions coordonnées et cohérentes peuvent être alors décidées en termes de politique du médicament et en termes de politique industrielle de réindustrialisation et de souveraineté, en liaison avec les travaux européens

Cette liste est fondamentale pour commencer à résoudre durablement le problème des ruptures d'approvisionnement, pour les raisons suivantes :

1. établir une première liste restreinte de 100 à 200 molécules critiques avec leur formes pharmaceutiques permettra d'expérimenter le système de surveillance et de détection des « signaux faibles » ;
2. ensuite, la mise en place de mesures spécifiques, réglementaires, économiques, etc. permettra de dégager aussi des mesures générales facilitant une amélioration de la situation. Et dans un premier temps, **il sera nécessaire d'assurer la viabilité économique à court terme des médicaments** de cette liste pour éviter des arrêts de commercialisation en 2023 et l'amplification des tensions/ruptures sur notre territoire, pour tenir compte de la conjoncture économique inflationniste générale.

Il serait important que ce travail soit segmenté et s'intéresse parallèlement, sans être exhaustif :

- aux traitements de pathologies aiguës : antibiotiques, urgences/réanimation, y compris les dispositifs médicaux d'anesthésie réanimation ;
- aux besoins spécifiques en chirurgie tout spécialement des dispositifs médicaux indispensables ;
- aux traitements des pathologies chroniques (anticancéreux, médicaments de la sphère cardiologique, neurologique, etc.) ;
- à la filière du diagnostic ;
- aux besoins spécifiques en pédiatrie, en repérant les médicaments existants – ceux disparus – et les besoins non couverts.

UN MANQUE DE COHÉRENCE PAR MANQUE DE VISIBILITÉ DE LA STRATÉGIE SANITAIRE (LE PLAN DE RELANCE 2030)

L'appel à manifestation d'intérêt (AMI) « capacity building » est un dispositif de l'Etat découlant du Programme d'investissements d'avenir. Il vise à financer les projets de recherche et de développement et à accompagner l'industrialisation des produits de santé [Dossier de presse – France Relance]. Il a été notamment conçu comme un levier d'accroissement des capacités industrielles françaises en matière de produits de santé destinés à lutter contre la pandémie. A terme, la volonté est de permettre la reconstruction du tissu industriel pharmaceutique français et la réappropriation de notre souveraineté sanitaire, en France et en Europe.

- Lancé le 18 juin 2020 et clôturé en décembre 2020, le premier appel à manifestation d'intérêt (AMI) était destiné à accompagner les projets d'investissements permettant de faire croître très rapidement la production de médicaments utilisés dans la prise en charge des patients atteints de la Covid-19. Au 8 février 2021, le Gouvernement avait sélectionné 17 projets, pour un montant total d'investissement de 245 millions d'euros, dont 153 millions d'euros d'aides d'Etat.
- Le Gouvernement a annoncé, le 8 février 2021 le lancement d'un deuxième AMI, doté d'une enveloppe de 300 millions d'euros issue du PIA 4 de France Relance, afin de financer des projets complémentaires portant sur le développement de produits innovants à des fins de première industrialisation, la stratégie nationale de tests et la montée en capacité des chaînes de production de vaccins contre la Covid-19 (des substances actives jusqu'au

produit fini). Comme dans le précédent AMI, l'analyse des projets a été pilotée par le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI) et opérée par Bpifrance.

Au total, selon le communiqué commun²⁹ des Ministres de l'Enseignement supérieur et de la Recherche de France, des Solidarités et de la Santé et du Ministre délégué chargé de l'Industrie de France, le plan France Relance aurait permis de soutenir 166 projets, pour un montant d'investissement industriel de 1,42 Md€ dont 816 M€ d'aides d'État (appel à manifestation d'intérêt « Capacity building » et appel à projet « Résilience »).

En novembre 2021³⁰, 124 projets en santé ont été soutenus (dont 11 via le régime européen de cadre temporaire Covid-19 mobilisé sur l'AAP Résilience)). Ils représentent 588 millions d'euros d'investissement, dont 164 millions d'euros d'aides d'État.

Dans le cadre de France Relance, divers projets soutenus ont visé à sécuriser la production de principes actifs. La DGE cite le rapatriement, à horizon 2024, d'un établissement de synthèse de la dernière étape de production du paracétamol (groupe Seqens) visant à réduire d'un tiers le degré de dépendance de l'Europe vis-à-vis de l'international.

Une stratégie qui reste peu discernable en termes de santé publique

Mais, à part tous ces chiffres, la stratégie générale en fonction d'une analyse de risque objective ayant fixé les priorités en termes de principes actifs et médicaments concernés reste **peu discernable**.

Il a fallu la diffusion du rapport IGAS/CGE, pour découvrir que, dans le cadre du plan de relance, la Direction générale des entreprises (DGE) du ministère de l'économie avait identifié **13 classes des médicaments vulnérables, entrant dans 7 aires thérapeutiques**, « déterminées à partir de critères prenant en compte leur intérêt thérapeutique, leur non-substituabilité, leur poids dans l'importation et la concentration de leur production ». La méthode utilisée se serait appuyée sur une double approche de criticité thérapeutique, « qui ne se veut pas systématique mais illustrative », et de criticité industrielle, alimentée par l'analyse des statistiques, peu détaillées, du commerce extérieur.

La question semble évidente à la lecture du rapport de la mission IGAS/CGE : Alors que les instances sanitaires françaises n'ont toujours pas déterminé ni rendu publique une liste de principes actifs et de médicaments critiques, comment la DGE peut-elle construire une politique industrielle rationnelle sur le moyen et long terme. Cette administration a-t-elle toutes les cartes en main et toute la légitimité pour identifier 13 classes de médicaments vulnérables entrant dans 7 aires thérapeutiques ?

Trois pôles de politiques publiques sans chef de file

Le rapport IGAS/CGE soulève de fait la question du pilotage lorsqu'il dresse le constat que les produits de santé relèvent de trois pôles de politiques publiques :

- les politiques de santé, incluant la régulation des produits de santé sont portées par le ministère de la santé et ses agences compétentes (Ansm et HAS pour l'essentiel); le ministère de l'agriculture pour la santé animale et les produits vétérinaires ; le ministère de la recherche contribue aux politiques de santé ;
- les politiques de la filière industrielle des produits de santé sont portées par les ministères de l'économie et de l'industrie, avec l'appui de Bpifrance, et du Comité stratégique de filière (CSF). Les politiques de régulation tarifaire des produits de santé sont assurées par le CEPS et relèvent à la fois de la santé (et l'assurance maladie) et de l'économie ;
- les politiques de gestion de crise font intervenir, outre le ministère chargé de la santé et Santé Publique France, les services du Premier Ministre (SGDSN), le ministère de l'intérieur et de la défense.

La mission relève que la question des vulnérabilités en produits de santé est abordée de manière assez différente en fonction des logiques distinctes qui guident l'intervention de chaque institution. **La mission relève que la politique des produits de santé, dans son ensemble, n'est pas suffisamment portée, et qu'aucun ministère n'est en mesure d'en garantir la cohérence**. Au contraire, la Mission a pu relever des interférences négatives et des manques de coordination entre acteurs.

Ainsi, la mission considère que la gouvernance interministérielle est faible, et ne peut assurer en l'état un portage pérenne des politiques d'indépendance stratégique en produits de santé. La multiplication des interlocuteurs, pour certains créés spécifiquement lors de la crise Covid-19, rend difficile la lisibilité de l'action publique pour les porteurs de projet et ne rend pas simple l'action des décideurs.

La mission IGAS/CGE recommande d'élargir les compétences de l'agence de l'innovation en santé en créant une « AGENCE DE SOUVERAINETÉ EN SANTÉ » chargée de traiter les vulnérabilités d'approvisionnement de la France en produits de santé critiques existants pour rétablir la souveraineté et de dynamiser l'innovation en santé pour assurer le maintien de la souveraineté dans le futur.

Une fragmentation qui constitue un frein à la dynamique d'ensemble

La mission met en exergue le fait que le constat du Conseil supérieur des industries de santé de juin 2021 concernant l'innovation s'applique également à la lutte contre les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé - car l'organisation actuelle de l'Etat pour promouvoir une impulsion politique, une vision stratégique et une politique publique favorable à l'indépendance sanitaire est extrêmement fragmentée et constitue un frein à toute dynamique d'ensemble.

Elle met également en exergue le fait que le pilotage par une agence chargée à la fois de l'innovation et de la souveraineté serait cohérent, car l'innovation technologique (digitalisation, nouvelles technologies) est aussi un élément fort de la réussite d'une amélioration de la situation. Ainsi, traiter les vulnérabilités d'approvisionnement de la France en produits de santé critiques pour rétablir sa souveraineté et dynamiser l'innovation en santé sous toutes ces composantes, seraient les deux faces d'un même défi.

Le volet « traitement des vulnérabilités » serait articulé avec l'action européenne grâce à la coordination assurée par l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (plus connue sous son sigle anglais HERA pour Health Emergency Preparedness and Response Authority, mise en place en tant que nouvelle direction générale de la Commission européenne le 16 septembre 2021).

Encore faudra-t-il, pour être réellement efficace, augmenter les effectifs de l'Agence de l'innovation en santé (AIS), actuellement très limités : l'AIS lancée le 31 octobre 2022 ne dispose que d'une dizaine d'agents ; 9 postes supplémentaires ont été récemment ouverts³¹.

Un manque de cohérence d'ensemble : un exemple emblématique de manque de visibilité

L'absence de cohérence d'ensemble nous est fournie par le cas récent des problèmes rencontrés par la firme Carelide.

Le tribunal de commerce de Lille Métropole a placé récemment le fabricant de poches de perfusion Carelide en redressement judiciaire, assorti d'une période d'observation de six mois. Cet industriel est né en 2019 de la cession de la division des poches de perfusion de Macopharma (Tourcoing), propriété de la famille Mulliez, à la holding Verdosio. L'entreprise emploie aujourd'hui 431 salariés pour un chiffre d'affaires de 39 millions d'euros, selon les chiffres du tribunal de commerce.

Carelide, située à Mouvaux, en périphérie de Lille, a été **sur le devant de la scène pendant la crise sanitaire**, l'Etat (la Direction générale des Entreprises) soutenant à hauteur de plus de 5 millions d'euros un programme d'investissement de 12 millions pour moderniser sa chaîne de production. Avec pour justification un enjeu stratégique de souveraineté sanitaire. En effet, si demain, Carelide disparaît, notre pays n'a plus de laboratoire 100 % français pour la production de poches de paracétamol notamment (PARACETAMOL CARELIDE 10 mg/ml sol p perf en poche de perfusion de 10 ml, de 50 ml, 100 ml).

C'est à la suite d'échecs sur des appels d'offres publics (pour manque de compétitivité) que l'entreprise se retrouve en difficulté financière.

Or, ce sont 240 000 poches de perfusion par jour (entre 35 et 40 millions de poches de perfusion par an) qui sortent de l'usine, dont certaines concernent des produits pour lesquels il n'y a aucune autre spécialité commercialisée à ce jour en France.

Ainsi, la Direction générale des Entreprises (Ministère de l'Economie des Finances et de l'Industrie (PME, Commerce, Artisanat, Professions Libérales, Consommation) a soutenu à juste titre cette entreprise sans avoir pu faire une exégèse complète des problèmes à résoudre pour cette entreprise. Elle s'est intéressée à l'offre, sans avoir pu l'aider à soutenir la demande, car cela aurait été antinomique avec son rôle de régulateur en matière de prix des médicaments. C'est ainsi, lors des Journées Achats du Resah³², le 8 décembre 2022, le représentant de la DGE, directeur de projets « Relocalisation des industries de santé » a reconnu que le pilotage de ces dossiers était complexe car d'une part, les ministères de Bercy ont « la double casquette de régulateur », d'un côté, **chargés de fixer les prix des médicaments** et d'un autre côté, **chargés de soutenir l'industrialisation** et d'autre part, ils n'ont pas la visibilité sur l'ensemble des aspects, lesquels dépendent d'autres ministères.

Inventer un mode d'accompagnement technique par l'ANSM, en s'inspirant de la FDA, surtout s'il s'agit de médicaments stratégiques

Mettre tout sur la table !

Pour Carelide, une injonction de l'Ansm suite à une inspection, a été rendue publique le 3 janvier 2022 (Cf. Site ANSM), injonction typique d'un manque de moyens et spécialement **de ressources humaines en assurance qualité et en expertise de validation informatique notamment**. De façon évidente, cette firme n'a pas les ressources suffisantes en interne pour

réaliser ces différentes validations et requalifications selon les nouvelles normes, lesquelles nécessitent une armada de spécialistes et des testeurs, donc des ressources financières assez conséquentes.

C'est là que le système français trouve ses limites, et pourrait, comme nous l'avons développé dans notre rapport de 2018, s'inspirer de la loi Sécurité et Innovation promulguée aux USA le 9 juillet 2012,

Pour la prévention et à l'atténuation des pénuries de médicaments, la FDA se doit de mettre le **pragmatisme et la flexibilité** au cœur du raisonnement.

En s'inspirant de sa méthode, en l'absence d'un risque immédiat, ce qui semble être le cas, l'Ansm aurait pu décider avec l'industriel d'un plan concerté d'amélioration et de remédiation, qui aurait pu être chiffré et communiqué à la DGE, pour décision de soutien. Et dès lors, une autre équipe de l'Ansm, puisqu'il s'agit de médicaments critiques, aurait pu prendre le relai et accompagner cette firme pour conduire ce plan d'amélioration de façon harmonieuse et réaliste.

Au plan général, nous observons d'ailleurs que l'annexe 11 (systèmes informatisés) des BPF en cours de révision (Étape du Concept Paper) va notablement durcir les exigences et qu'il est probable que de nombreuses petites et moyennes entreprises n'arrivent pas à suivre. **Cette évolution risque d'être critique très vite**, notamment du fait des besoins énormes que cela va supposer en termes de ressources humaines en expertise de méthodologie de validation informatique et sécurité informatique (norme ISO 27001), à supposer que la France en dispose vraiment car le métier est moins attrayant que celui de développeur.

Mais, dans notre pays, la culture de la sanction est un principe. Alors, l'idée que l'Ansm puisse accompagner les industriels dans le plan d'amélioration de leur système de management de la qualité, pour rendre notre pays plus attractif, ne fait pas partie de la mission de cette Agence, ce qui place notre pays dans une position défavorable par rapport aux pays anglo-saxons, dont la culture est avant tout pragmatique et où l'intérêt du pays reste toujours l'aiguillon à l'origine de leur rapidité d'adaptation.

L'Académie considère qu'il faudrait donner la capacité juridique à l'Ansm de développer une autre culture et seule la loi peut lui confier cette responsabilité. Il s'agirait de mobiliser des équipes différentes de celles ayant inspecté l'industriel, afin, comme aux USA, **d'accompagner l'industriel dans une démarche d'amélioration continue tant de son outil industriel que de son système de management de la qualité, surtout lorsqu'il s'agit de médicaments critiques et stratégiques.**

Et pour en revenir à la cohérence, il aurait été prudent que la DGE ait toutes les cartes en main pour apprécier les faiblesses de cette firme qui produit des médicaments indispensables et puisse étudier avec elle l'ensemble de ses besoins. Au lieu de cela, la DGE dû déployer, en urgence, des efforts pour convaincre d'autres industriels de faire une proposition de reprise (en l'occurrence la firme Aguettant et la firme Delpharm – annonce du 13 janvier 2023).

Une gouvernance au plus haut niveau de l'Etat pour assurer une cohérence des mesures.

Ce cas de figure est l'illustration des observations du rapport IGAS/CGE sur le fait que la question des vulnérabilités en produits de santé est abordée de manière très différente en fonction des logiques distinctes qui guident l'intervention de chaque institution administrative (entre-autres, la DGE, la DGS, la DGOS, la DSS, l'ANSM), au détriment d'une cohérence d'ensemble pour pérenniser l'offre. Cela rejoint aussi le constat³³ de la Commission des Affaires sociales de l'Assemblée nationale, en juin 2021, *du manque de chef de file bien identifié qui soit en charge de définir les orientations stratégiques en matière de médicaments* et qui propose la mise en place d'une gouvernance unifiée et proactive, en constatant *le manque de moyens et d'expertise de nos instances de régulation.*

Encore une fois, l'Académie renouvelle ici une de ses principales recommandations de 2018 **sur la nécessité d'une gouvernance autonome travaillant de façon transversale et dépendant du plus haut niveau de l'Etat (Premier Ministre).**

4ÈME ENJEU STRATÉGIQUE : LES URGENCES EN FORMATION ET EN RECRUTEMENT

UN DÉFICIT EN RESSOURCES HUMAINES ALORS QU'IL S'AGIT D'UNE INDUSTRIE STRATÉGIQUE

Le déficit de ressources dans certaines disciplines essentielles pour le fonctionnement des usines

Dans l'équation, il faudra résoudre les difficultés de recrutement, par une politique de formation et une communication adaptée.

Pour le médicament, selon les données AMLIS, plus de 71 % des PME/TPE rencontrent des difficultés de recrutement pour leur site industriel alors même qu'il s'agit d'une industrie essentielle pour l'avenir de notre souveraineté.

Dans notre rapport de 2018, nous avons rappelé les constatations de l'association International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) regroupant des ingénieurs et des qualitatifs de l'industrie pharmaceutique de par le monde. Effectivement, une immense enquête avait été lancée en 2013, concentrée sur la compréhension des problèmes

techniques de fabrication (BPF) en travaillant sur les causes techniques de ruptures : les causes provenant du système de management de la qualité, de la vétusté des locaux, de l'ancienneté de certains équipements de production, de la défektivité de consommables techniques (tels que les filtres) et d'utilités industrielles, de difficultés au niveau du contrôle de la qualité par les laboratoires d'analyse, des étapes de conditionnement et d'étiquetage.

Un élément est cependant passé inaperçu car il n'est jamais réellement exploré, ce sont les ressources humaines ou plutôt le manque de ressources humaines.

De façon indirecte, on peut objectiver ce manque de ressources par le fait que les causes liées au système de management de la qualité lui-même tournent autour de 25 à 30 %, avant même les causes liées au processus de production proprement dit, pour lequel pourtant cette étude mit en lumière des locaux de plus en plus disqualifiés dus aux nouvelles normes BPF relatives aux flux de production.

Or, les auditions menées par l'Académie nationale de Pharmacie, en contact fréquent avec le terrain (c'est-à-dire les pharmaciens des sites industriels) montrent qu'il existe un vrai problème de ressources humaines. Le déficit semble se creuser tant au niveau des fonctions de production (cadres et techniciens/préparateurs en pharmacie), qu'en métiers pharmaceutiques-supports (Assurance qualité système, assurance qualité produit, contrôle qualité, affaires réglementaires, système d'information).

Ainsi, l'Académie a pu repérer pour exemple des tensions d'approvisionnement par manque de personnel qualifié dans le processus de certification/ libération des lots fabriqués et pas seulement en France.

Pour cette étape cruciale (certification des lots/libération), il faut se rendre compte qu'un dossier de lot en 10 ans, même pour de l'eau PPI, est passé en moyenne de 45 pages à 130 pages³⁴. Le délai moyen de certification/libération est passé de 20/25 jours à 45/50 jours pour des médicaments stratégiques fabriqués au niveau national.

De plus, les cadres procédant à cette étape (en France des pharmaciens) sont une « denrée rare » car cette fonction nécessite à la fois de nombreuses compétences pharmaceutiques et est particulièrement ingrate au quotidien. Dans certaines usines, on constate un turn-over de 2 années dans ce type de métier dit « support », les jeunes générations de pharmaciens n'acceptant plus de travailler sur ce type de poste qui sont très engageants au plan du rythme et de la rigueur de travail et insuffisamment reconnus en regard des responsabilités prises, et de plus, sans réelle perspective au plan de l'évolution de carrière.

Le déficit de formation aux nouvelles technologies

Lors des Journées de la qualité pharmaceutique de l'industrie pharmaceutique de mai 2022³⁵, un des Ateliers fut consacré à la 4^{ème} révolution industrielle que constitue la digitalisation. Cet Atelier a permis de mettre en exergue le fait que les sites industriels de production pharmaceutique situés en France n'en seraient, en moyenne, à peine qu'à la 3^{ème} révolution, celle de l'automatisation dite 3^{ème} révolution industrielle démarrée en 1969.

Or, l'automatisation bien conduite est synonyme de reproductibilité et de fiabilité augmentée, de réactivité améliorée entre-autres. C'est donc un élément favorable à la fiabilité de la production, dans l'optique d'éviter des tensions et des ruptures.

De plus, l'industrie va devoir faire face à la révolution de la digitalisation (Pharma 4.0) consistant à intégrer pleinement les technologies digitales (IA, réalité augmentée, big data, cloud, cobotique. ...) dans l'ensemble des activités pour une meilleure qualité, une meilleure performance. Les technologies Pharma 4.0 auront notamment pour vertu de permettre une surveillance continue et en temps réel des processus de fabrication, de sorte que toute dérive par rapport aux paramètres spécifiés pourrait être corrigée avant qu'elle ne se transforme en déviation, évitant ainsi le temps d'arrêt usine et la perte du produit qui y est associée.

Mais pour réussir à passer à cette nouvelle étape de transformation de l'industrie pharmaceutique, la première condition est de former les futures générations et les générations actuelles (formation continue) à ces nouvelles technologies (automatisation et digitalisation).

Il faudra prévoir aussi la création d'un écosystème technologique adapté aux enjeux de ce nouvel écosystème procédé/machine.

Quel avenir industriel nous réservons-nous lorsque l'on constate que des masters essentiels pour le bon fonctionnement des sites industriels sont arrêtés par les équipes pédagogiques, du fait du manque de candidats (ex : fermeture du *Master 2 Responsabilité et Management de la Qualité dans les industries de santé* - Université Bordeaux pour l'année 2022/2023) ?

Il est urgent de construire cet avenir, de proposer des formations adaptées aux vrais enjeux industriels, de promouvoir des formations aux nouvelles technologies et aux méthodologies de management de la qualité pour répondre aux besoins de l'industrie pharmaceutique, tant au niveau des facultés de pharmacie, des écoles d'ingénieurs qu'au niveau des lycées professionnels.

La question des ressources expertes est donc un enjeu majeur pour l'attractivité de l'industrie, pour la souveraineté de notre industrie locale tout spécialement. **Un plan industriel de réindustrialisation doit donc nécessaire s'accompagner d'une vraie réflexion sur le développement d'une politique de formation au plus près des besoins, et notamment de la formation aux nouvelles technologies.**

LA PHARMACIE EN GRAND DANGER, À CAUSE D'UNE RÉFORME DES ÉTUDES PASS/LAS QUI ABOUTIT À UNE DIMINUTION DRASTIQUE DU NOMBRE D'ÉTUDIANTS

Le socle commun des études de pharmacie s'inscrit dans le cadre de la réforme Licence-Master-Doctorat ou LMD, comportant trois cycles afin de s'aligner sur les diplômes européens, avec certains aménagements.

Très tôt à la rentrée 2022³⁶³⁷, l'Académie nationale de Pharmacie a de nouveau tiré le signal d'alarme devant les manquements du nouveau système de recrutement PASS/LAS pour la 2^{ème} année des études de pharmacie, mis en place en 2019 pour remplacer la PACES. Cette dernière permettait, depuis 2010, et assez mal d'ailleurs, une sélection par un même concours des étudiants en médecine, pharmacie, dentaire et maïeutique, privilégiant fortement (directement ou non) l'entrée en médecine et négligeant les autres filières. Comme la logique le laissait entrevoir, le système hybride PASS/LAS proposé avec l'ouverture LAS (licence accès santé) était plus largement ouvert à des étudiants **non formés aux matières scientifiques**. S'il partait d'une intention louable de pluridisciplinarité du recrutement, il ne pouvait pas être plus efficace, **en particulier pour les études de pharmacie, qui nécessitent de solides bases scientifiques.**

Le déficit de recrutement en 2^{ème} année était prévisible et avait déjà été signalé par certaines facultés de pharmacie en 2021. Ce sont plus de 1100 places (1/3) de 2^{ème} année qui ont été laissées vacantes au niveau national à la rentrée universitaire 2022/2023 et le terme pharmacie n'apparaît même plus dans Parcoursup pour que les étudiants fassent le vœu de s'engager en Pharmacie, alors que les missions attribuées aux pharmaciens sont de plus en plus importantes et nécessitent un afflux constant et régulier de jeunes pharmaciens pour compenser les départs.

Les conséquences de ce déficit numérique d'entrée dans les études de Pharmacie, qui mécaniquement conduira à un déficit de pharmaciens en activité, se feront sentir très vite dans tous les domaines de la pharmacie : officine, industrie du médicament et des produits de santé, biologie médicale, métiers pharmaceutiques en milieu hospitalier.

On note déjà un recul conséquent du nombre d'officines de pharmacie en France, nouveau paradoxe dans une France qui compte de plus en plus sur les pharmaciens d'officine pour participer aux actions de prévention de santé publique et de maillage en compétences santé du territoire, notamment en cas de crise, et au meilleur suivi des patients.

Le nombre de pharmacies recule en métropole. Il atteignait en 2018 un total de 21.192 soit une baisse est de 1% par rapport à 2016 et de 5,9% par rapport à 2007. En 2017, 193 officines ont fermé (+2,7% par rapport à 2016), soit une tous les deux jours. Entre le 31 décembre 2012 et le 31 décembre 2017, 905 officines ont ainsi cessé leur activité. Et le mouvement se poursuit, avec un recul à 20 534 au 1^{er} janvier 2020 et à 20 318 en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2021³⁸. On parlera d'ici peu de déserts pharmaceutiques après avoir constaté des déserts médicaux.

À CECI S'AJOUTENT UN DÉFICIT DE FORMATION EN CHIMIE PAR RAPPORT AUX AUTRES PAYS EUROPÉENS, UN DÉFICIT DE FORMATION AUX NOUVELLES TECHNOLOGIES ET UN RECU DANS CERTAINES DISCIPLINES ESSENTIELLES POUR LE FONCTIONNEMENT DES SITES INDUSTRIELS

Le déficit de formation en chimie en France, dans les études de pharmacie

Pour exemple, face à ces enjeux d'innovation en recherche pharmaceutique et aux enjeux de développement de méthodes et de contrôle des médicaments dans les usines, la France est le pays qui laisse le moins de place à la Chimie dans les études de pharmacie

Le récent rapport³⁹ de l'Académie nationale de Pharmacie de décembre 2021 a dressé un constat sans appel : alors que la chimie a toujours sa place dans la recherche thérapeutique avec des avancées, parfois significatives, dans différents domaines (nouveaux inhibiteurs de kinases, antiviraux, antipaludique, dérivés de produits naturels à visée cancéreuse), alors que les enjeux sont à la fois l'innovation thérapeutique et la relocalisation ou l'amélioration des mode de synthèse chimique existants, la France est le pays d'Europe qui laisse le moins de place à la chimie dans les études de pharmacie.

Deux enquêtes concernant la Formation commune de base (FCB) dans le cursus pharmaceutique des pays européens ont été réalisées, la première en 1994 (enquête Bourlioux, European Association of Faculties of Pharmacy), la seconde en 2011-2014 (enquête Pharmacy Education in Europe, PHARMINE). Globalement, il ressort de ces enquêtes qu'en 1994 l'enseignement de la chimie dans le cursus pharmaceutique était majoritaire. Puis, son importance a significativement diminué en 2014 au profit des sciences dites médicales. L'analyse, pays par pays, montre très clairement que la France est l'un des pays européens dans lequel le pourcentage des heures consacrées à la chimie est le plus faible (17,6 % des

matières enseignées) et celui dans lesquelles sciences médicales sont les plus importantes (42 % des matières enseignées). Bien évidemment, ce déplacement vers les sciences médicales comporte des aspects très positifs en améliorant la formation des pharmaciens à la pharmacie clinique, ce qui est favorable à l'exercice officinale et à l'exercice hospitalier. Cependant, cela signifie que l'on sabre progressivement la capacité d'innovation en synthèse chimique et l'on prive aussi progressivement l'industrie du médicament des jeunes diplômés dont les compétences sont nécessaires au développement puis au contrôle du médicament (par exemple, la chimie analytique). Cette situation se voit déjà dans les difficultés de recrutement actuel dans ces zones d'expertise indispensables à la production de médicaments.

L'étude réalisée auprès de cinq Facultés de pharmacie françaises concernant le volume de l'enseignement de la chimie au niveau de la formation commune de base (chimie organique, chimie générale et minérale, chimie thérapeutique, chimie analytique, pharmacognosie), avant et après l'instauration de la première année commune aux études de santé (PACES), confirme la tendance. Entre 2000 et 2020, la diminution a été, en fonction des Unités de formation et de recherche (UFR), de 12,5% à 49 %, d'après l'Association française des Enseignants de Chimie thérapeutique (AFECT) et l'Association des Enseignants de Chimie Organique des UFRs et Pharmacie (AECOP).

C'est donc en France où, incontestablement, l'enseignement de la chimie a diminué le plus, passant de 50 ECTS (European Credits Transfer System) à 25 ECTS entre 2010 et 2021, tandis que cet enseignement a augmenté au Pays Bas et est resté constant au Royaume Uni.

Le financement de la recherche française sur «appel d'offres», avec la création de l'Agence nationale de la Recherche (ANR), a conduit à un très fort appauvrissement des moyens alloués à la recherche en chimie, dont la chimie thérapeutique, alors que les petites molécules comme principes actifs des médicaments représentent encore plus de deux tiers des médicaments vendus en pharmacie et que les principales innovations, dont l'utilisation d'ARN messager comme vecteur vaccinal, n'auraient pas été possible sans l'apport de la chimie.

5ÈME ENJEU : APPELS D'OFFRE HOSPITALIERS : COMMENCER PAR CASSER LA COURSE AU GIGANTISME DES MARCHÉS.

Le programme PHARE (Performance Hospitalière pour des Achats Responsables), lancé fin 2011 par la DGOS, est un programme de transformation sur les achats hospitaliers, dont l'objectif est d'aider les hôpitaux à réaliser des « économies intelligentes » tout en préservant la qualité des soins.

Les achats hospitaliers représentent en effet le second poste de dépenses hospitalières après le personnel et constituent donc un enjeu économique majeur pour les hôpitaux. Depuis une dizaine d'années, ils sont perçus comme un vecteur de performance et à ce titre, les économies sur les achats ont été inscrites depuis 2012 dans les plans Ondam hospitaliers successifs.

Le programme PHARE est fondé sur l'adhésion de la communauté des acteurs de l'achat, l'échange de bonnes pratiques et l'appui à des actions métier.

Le contexte post-crise sanitaire a conduit à réorienter ces politiques en intégrant de nouveaux enjeux. Et c'est ainsi qu'une récente instruction⁴⁰ a proposé de mesures en lien avec le Plan Innovation 2030.

Parmi les orientations majeures touchant assez directement les politiques d'achat hospitalières, a été mise en avant le soutien à l'innovation (comme facteur d'amélioration des soins et de support aux petites et moyennes entreprises (PME) et petites entreprises de taille intermédiaire (ETI) : la facilité de l'accès à la commande publique pour les PME, notamment les plus efficaces créatrices d'emploi et vecteurs d'exportation (notamment les PME françaises dans le secteur des dispositifs médicaux) ; et la promotion de filières industrielles souveraines sécurisant l'approvisionnement des établissements (notamment les équipements de protection individuelle et les médicaments y compris les plus matures).

Cette instruction aborde diverses mesures dont la possibilité de recourir dans certaines conditions à la multi-attribution. La question se pose à ce niveau de l'efficacité de cette mesure, car visiblement, ce n'est pas parce qu'il y aura plusieurs attributaires que tous auront des commandes. **Le bon outil serait bien davantage le multi-allotissement qui garantit des quantités pour chaque lot**, même identiques, ce qui donne de la visibilité aux industriels sur les volumes d'achat à produire.

Cette instruction précise que le délai entre la notification d'un marché et le début effectif des prestations, ne doit pas être inférieur à deux mois ; sur cette question, l'Académie en 2018 avait préconisé d'allonger le délai de façon significative. Le délai de 2 mois n'apparaît pas vraiment significatif si on compare avec les pays scandinaves notamment (au moins 6 mois).

Sur une des questions au cœur de nos préoccupations (point 3. h. de l'instruction), l'amalgame entre dispositifs médicaux et médicaments laisse une impression de texte non abouti. Surtout, avec les mesures proposées ayant pour objectif de privilégier les opérateurs fabriquant en Europe, on est en train de demander aux acheteurs hospitaliers de faire ce que l'Etat ne sait pas faire ou ne voudrait pas faire, c'est à dire apprécier la qualité technique, l'équipement et les processus de production, la qualité logistique et la qualité environnementale et sociétale des entreprises. *« Il sera précisé que l'établissement de santé se réserve la possibilité de demander à tout moment les documents de contrôle qualité. Un taux*

de non-qualité supérieur à 5% sera très mal noté. L'acheteur se réserve la possibilité de procéder à tout moment à un audit qualité des processus de production ou de maintenance. ».

- On est d'abord surpris de lire qu'un taux de non-qualité même égale à 5 % puisse concerner les médicaments (5% de marge d'erreur sur des médicaments pourraient amener à un sur- ou sous- dosage avec les conséquences cliniques délétères pour le patient – c'est donc une absurdité pour le médicament). Ce taux est évidemment et nécessairement nul pour les médicaments, lesquels sont conformes ou ne le sont pas ; de plus, pour les médicaments, les inspections des Autorités (Ansm) sont régulièrement menées pour contrôler le respect des bonnes pratiques de fabrication. On devine qu'il s'agit des équipements de protection individuelle type masques (EPI) mais le texte de l'Instruction ministériel est ambigu et imprécis, ce qui ne devrait pas.
- Ensuite, on s'interroge sur **le comment**, c'est-à-dire **le comment les hospitaliers pourraient-ils mener des audits qualité pertinents (et avec quels moyens) sans référentiels établis et reconnus en matière technique, logistique, sociale et environnementale ?** le résultat de ces audits, sans base technique, sera nécessairement contestable au plan de l'égalité de traitement. Et est-ce vraiment le rôle des acheteurs hospitaliers ?

Ces imprécisions et autres questions entachent la crédibilité des mesures proposées et leur ôtera certainement la « capability » à servir l'objectif, comme diraient les anglo-saxons.

Pourquoi ne pas vouloir admettre qu'une des causes racines, outre les problèmes que nous avons déjà développés plus haut, qui participe de la détérioration de l'approvisionnement des hôpitaux est l'apparition d'appels d'offre « **énormes** », pour certains de taille nationale. Il faut, comme dans tout, savoir raison gardée, car les économies potentielles peuvent se « payer chères » en termes de sécurité d'approvisionnement. **Avec ces méga-contrats, plus personne n'a de vraie visibilité sur les volumes à produire et les volumes à approvisionner** : le texte certes propose de *garantir un niveau minimal d'activité* (ce qui apparaît effectivement le minimum qu'on puisse faire) mais avec des ordres de grandeur et des fourchettes considérables, surtout si les volumes sont considérables : *les volumes consommés annuellement devront être au moins égaux à 60% des volumes estimatifs prévisionnels*.

Réduire le champ géographique des appels d'offres permettrait d'améliorer la sécurité de l'ensemble. Cette piste ne doit plus être balayée d'un revers de main. On cherche à résoudre des quadratures du cercle, en complexifiant toujours plus le modèle, alors qu'une solution de bon sens est devant nos yeux et il est aberrant et irresponsable de ne pas vouloir la poser sur la table.

Le modèle actuel, qui tend vers le gigantisme élimine progressivement les fournisseurs les plus fiables. Où est le bénéfice pour le patient, pour notre collectivité nationale ?

►Lors de nos auditions, des pharmaciens hospitaliers nous ont d'ailleurs fait savoir qu'en 2022, pour certains marchés, aucune proposition d'industriels n'avait été formulée.

►La création des super-groupements d'achats hospitaliers, qui agglomèrent un grand nombre de structures hospitalières, avec des quantifications très variables a eu un effet catalyseur en matière de difficultés de prévision de ventes et donc de prévision de fabrication. Des exemples nous ont été fournis au cours de nos auditions où des acteurs hospitaliers de ces groupements se seraient trompés d'un facteur 10 dans leurs commandes. Dans une chaîne d'approvisionnement déjà très tendue, avec des délais qui sont plus allongés, où la prévision est essentielle pour éviter des ruptures, sachant que majoritairement, les industriels travaillent par campagne, pour optimiser l'outil industriel, cette addition d'incertitudes, finit par déboucher sur des situations économiquement fragiles.

►Certains groupements hospitaliers ont également la possibilité de faire entrer un nouvel acteur durant l'année, ce qui déstabilise la prévision et le planning de production, avec des augmentations observées de 30 % qui n'étaient pas anticipées.

►En outre, au niveau hospitalier, est constatée **une systématisation des refus de livraison pour des médicaments à péremption réduite**. Globalement, quand le médicament est à moins de 9 mois de sa péremption (sur 36 mois), il y a un refus de l'hôpital. C'est une aberration puisque la date limite d'utilisation (DLU) est fonction des études, lesquelles sont en permanence renouvelées afin de suivre les évolutions de ces stabilités dans le temps (les BPF imposent de produire chaque année les résultats d'étude de stabilité de confirmation sur chaque spécialité). Il faut l'affirmer, **un médicament est utilisable jusqu'à la fin de sa durée de péremption**. Et même pendant la crise sanitaire, certaines durées de vie ont été étendues pour pouvoir faire face à la situation, en fonction des résultats des études de stabilité, car les durées limites d'utilisation sont parfois arbitrairement réduites pour diverses raisons, notamment réglementaires qu'ils conviendraient de repenser. **Il serait important de tirer les conséquences de ces constats, notamment, pour améliorer la réponse en cas de crise.**

Ce phénomène de refus de livraison à moins de 9 mois de la date de péremption serait franco-français. Surtout, elle impacterait les capacités de production. En effet, régulièrement, les industriels concernés sont amenés **à détruire du stock**, tout spécialement, pour les produits à plus faible rotation (parfois 10 % du stock doit être détruit pour cette raison !) : aberration économique, aberration écologique, aberration éthique !

Commençons donc par le plus évident et le plus raisonnable, car nombre d'effets pervers en serait éliminé. Ainsi, notre Académie insiste sur la nécessité :

- **d'interdire les appels d'offre nationaux et au contraire de prévoir des appels d'offres régionaux pour une répartition des risques équilibrée ;**
- De tenir compte des réalités de production pour la mise en œuvre de ces appels d'offre, laissant un temps suffisant aux industriels pour s'organiser en cas de succès de l'appel d'offres pour l'entreprise concernée (les deux mois prévus sont effectivement le minimum, si on compare avec les pays scandinaves et ne correspondent pas aux recommandations de l'Académie en 2018) ;
- d'obtenir que, pour les livraisons de médicaments à faible rotation, les industriels puissent livrer jusqu'à leur péremption (ou un délai raisonnable de 3 mois avant et non les 9 mois régulièrement cités lors des auditions) ;
- diminuer les livraisons consécutives à ses situations d'imprévisibilité.

C'est seulement après avoir travaillé sur **ce risque majeur voire critique qui découle du gigantisme des appels d'offres** et l'avoir corrigé, qu'il faudra ensuite s'attaquer aux autres critères, en ayant toujours comme objectif de s'inscrire dans une démarche éco-responsable.

Dans un deuxième temps, sur la base de méthodes à définir et à valider par les Autorités, il conviendra :

- de s'intéresser à la cartographie des lieux de production, aux bilans carbone liés au transport, aux conditions sociales des pays producteurs des médicaments ou des principes actifs, etc.
- d'être en capacité de qualifier la fiabilité des systèmes de management de la qualité tout au long de la chaîne de valeur jusqu'au conditionnement final, en travaillant avec l'industrie et les Autorités de santé pour définir les critères de notation ;
- de développer un mécanisme de stress-tests pour les médicaments critiques et stratégiques, comme pour la banque, c'est-à-dire un exercice consistant à simuler des conditions économiques, géopolitiques, financières extrêmes restant plausibles afin d'en étudier les conséquences sur la fabrication et la chaîne d'approvisionnement et de mesurer la capacité de résistance des fournisseurs à de telles situations.

Mais, et nous y insistons, **il n'appartient pas aux hôpitaux de définir ces mécanismes et ces notations**. Il n'appartient pas aux hôpitaux de mener des audits qualité des industriels, de plus sans référentiels établis et reconnus en matière technique, logistique, sociétale et environnementale, comme le propose l'instruction de mai 2022⁴¹. Le résultat de ces audits, sans base technique, sera nécessairement contestable au plan de l'égalité de traitement. Et ce n'est pas le rôle des acheteurs hospitaliers.

FACE AUX PÉNURIES DE PRODUITS DE SANTÉ, QUE PEUT-ON DIRE DES MESURES PRISES PAR L'ÉTAT DEPUIS 2018 – LE PLAN BUZYN ?

LE PLAN BUZYN (2018) : IL NE S'EST PAS ATTAQUÉ AUX RÉELLES CAUSES DU PROBLÈME

Ce plan 2019-2022 était basé sur 4 axes :

1. Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient.
2. Lutter contre les pénuries de médicaments par de nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament
3. Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments
4. Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

Comme l'indique, dans un numéro récent de la revue adsp⁴² [EHESP- septembre 2022] dédiée aux pénuries de médicaments et leur impact sur la santé publique, une économiste de la santé, enseignante-chercheuse à l'Université Sorbonne Paris Nord, *les quatre axes de ce plan ne comportaient que des éléments informationnels et organisationnels sans s'attaquer aux réelles causes du problème.*

En ce qui concerne l'encadrement juridique de la lutte contre les pénuries de médicaments à usage humain, le dispositif français repose sur trois piliers :

- la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (article L. 5111-4 du CSP), cette qualification relevant des titulaires d'AMM et des exploitants sur la base de l'arrêté du 27 juillet 2016 ;
- des obligations ciblées sur différents acteurs de la chaîne pharmaceutique (Titulaires/Exploitants et Grossistes-répartiteurs) ;
- l'anticipation des possibles tensions ou ruptures de stock et l'information la plus précoce possible de l'Ansm, pour la mise en œuvre des solutions palliatives, dont celles prévues par le titulaire d'AMM lui-même dans un plan de gestion des pénuries.

MITM et plan de gestion de pénuries : palliatifs sans réel effet curatif

- Le décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicament en application de l'article 151 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé a permis certes de progresser en matière de transparence du phénomène et d'outils d'alerte pour communiquer auprès des professionnels de santé mais il n'a pas réussi à canaliser le phénomène.
- La mission IGAS/CGE a repéré un nombre de **3695 médicaments** d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) (chacun pouvant avoir plusieurs présentations). De son côté, l'ANSM chiffre le nombre de MITM à **6000⁴³ sur 12 000 spécialités commercialisées en France** (données CIP). Ces chiffres de MITM sont à la fois rassurants et inquiétants. Rassurants, car cela signifie que nombre de médicaments sont très importants. Inquiétants, car il n'est pas possible de suivre de près l'ensemble de ces produits qui, par ailleurs, n'ont pas tous le même degré d'importance thérapeutique.
- Les plans de gestion de pénurie (PGP), imposés aux industriels, ont eu un intérêt pour déterminer et anticiper les mesures palliatives en cas de pénurie, mais ils ne traitent pas le problème de fond. Certes, ils ont progressivement obligé les titulaires d'AMM en France à mener des analyses de risque sur la chaîne d'approvisionnement, et donc à mieux identifier les zones à risque, sans permettre toutefois de les maîtriser. Leur qualité première a été de permettre un partage d'information avec l'Ansm. Cependant, cela ne constitue pas une réponse aux questions structurelles en cause dans les tensions et les pénuries et notamment, la croissance de la demande mondiale, qui est presque de l'ordre de 10 % à ce jour, alors que la capacité industrielle, notamment en préparations injectables, a plutôt involué.
- Il est certain que cela permet à l'Ansm d'être davantage en capacité de réagir et de proposer des solutions d'atténuation (contingement quantitatif, contingentement qualitatif, restriction aux patients déjà sous traitement, restriction du circuit de distribution (ville ou hôpital), importation de médicaments similaires). Mais, devant l'augmentation du nombre de signalements, peut-elle faire face à cette mission d'information et de palliation, sans une augmentation considérable de ses moyens humains ? Il serait plutôt nécessaire d'**envisager un pilotage centralisé** pour le suivi des ruptures des médicaments les plus indispensables.

Pour l'Académie, les PGP sont davantage, comme leur nom l'indique, un instrument facilitant **la gestion de pénurie et la gestion des crises**, en pré-identifiant les actions palliatives. Mais ce n'est pas un moyen d'assainir la situation et de s'attaquer aux causes profondes, aux causes racines des pénuries.

Même si les pouvoirs publics considèrent que le *dispositif français apparaît comme particulièrement abouti, voire pionnier en Europe [Directrice juridique- Ansm/septembre 2022]*,⁴⁴ il est basé sur un axiome selon lequel les ruptures seraient le résultat de l'imprévision et d'une certaine mauvaise volonté des industriels, alors que le différentiel entre l'offre et la demande, au niveau mondial, se creuse chaque jour davantage, ainsi que le différentiel entre l'augmentation des normes et la diminution de capacité industrielle. Et ce différentiel est nécessairement un dilemme d'ordre économique à la base.

L'économie est la science qui étudie comment des ressources rares sont employées pour la satisfaction des besoins des hommes vivant en société ; elle s'intéresse d'une part aux opérations essentielles que sont la production, la distribution et la consommation des biens, d'autre part aux institutions et aux activités ayant pour objet de faciliter ces opérations⁴⁵. Et le problème économique se pose malheureusement en termes simples : d'une part les besoins sont illimités, d'autre part, les biens et services sont limités, d'où la nécessité d'effectuer des choix, qui sont par nature économiques. Mais les choix qui ont été faits dans le domaine du médicament sont-ils à même de résoudre le problème de fond et ne participent-ils pas à l'approfondissement d'un cercle vicieux ?

Constitution de stocks de sécurité : est-ce la panacée pour améliorer la lutte contre les pénuries

Les réformes successives introduites dans le Code de la santé publique n'ont ainsi pas réussi à enrayer la hausse continue des ruptures.

Que dire de la constitution de surstocks ou stocks de sécurité telle que la France l'a prévue ?

« *La [...] constitution de stocks de sécurité s'est imposée à l'instar de ce qui existe pour les carburants* » [Directrice juridique-Ansm –septembre 2022] ⁴⁶. L'article 49 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 et son décret d'application n° 2021-349 du 30 mars 2021 sont venus renforcer de manière substantielle les obligations des titulaires d'AMM/Exploitants, ainsi que les sanctions subséquentes.

Stocker des produits en prévision de crise doit être une démarche collective. Il faut en étudier les bénéfices et les risques.

Et d'abord, y a-t-il une comparaison possible entre les réserves stratégiques de pétrole brut et produits pétroliers (RSP) en France, qui tournent autour de 18 millions de tonnes de pétrole brut et de moins d'une dizaine de produits pétroliers raffinés, tous étant presque par nature, sans délai de péremption et les 6000 médicaments concernés par des surstocks en France, qui sont des produits finis proposés par traitements individuels, avec des délais de péremption de 3 ans voire moins et des conditions de stockage à température contrôlée ? La comparaison étonne et, si la décision pour les médicaments fut calquée sur ce modèle, on peut comprendre les difficultés rencontrées actuellement, sans étude d'impact, au niveau des usines européennes fabriquant et approvisionnant l'ensemble des Etats membres (et non seulement la France), alors que le plus grand handicap en Europe est justement de pouvoir approvisionner chaque pays dans un étiquetage différent. Depuis notre Rapport de 2018, notre Académie a plusieurs fois mis en avant la nécessité de faciliter les démarches des industriels visant à la convergence des conditionnements primaires et des notices de médicaments anciens au travers de l'Europe, pour faciliter **la différenciation retardée**⁴⁷.

Depuis le 1^{er} septembre 2021, les laboratoires commercialisant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) doivent ainsi constituer un stock de sécurité minimal de 2 mois **réservé aux patients traités sur le territoire français**. Selon les données de l'Ansm, **6000** médicaments (sur 12 000 spécialités) sont concernés par ce stock préventif de 2 mois. Conformément au dispositif juridique mis en place, l'Ansm a décidé d'augmenter les stocks de sécurité à 4 mois pour 422 médicaments dont la liste de ces médicaments a été établie au regard des difficultés d'approvisionnement observées en 2019 et 2020.

Les sanctions prévues en cas de manquant imposent **de fait** aux industriels de constituer des stocks de 3 mois pour tous les MITM et des stocks de 5 mois pour les 422 médicaments.

Que constate-t-on ? Parmi les 422 médicaments avec des stocks obligatoires supérieurs à 4 mois, figurent les spécialités à base d'amoxicilline qui sont en tension générale depuis le début de 2022, au niveau international.

D'ailleurs, le décret⁴⁸ ayant mis en place ces stocks de sécurité comporte une disposition certainement contre-productive dans diverses circonstances, tout spécialement pour les traitements de pathologies à risque épidémique. C'est ainsi que *le stock de sécurité doit être calculé sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants*, ce qui ne concourt pas à l'adaptation aux prévisions. C'est un peu comme conduire une automobile en ne regardant que dans les rétroviseurs. Le signal n'est pas le bon.

La constitution de stocks, et selon ces modalités, n'est donc pas la réponse aux vraies vulnérabilités, même avec 4 mois de visibilité. D'ailleurs, dans le cas d'espèce de l'amoxicilline, il est raisonnable de penser qu'il est de la responsabilité de l'Etat de surveiller et d'évaluer les besoins **pour faire face aux épidémies**, car il est le seul en capacité de les anticiper, grâce à la surveillance de signaux faibles. Anticiper les besoins (volumes) en médicaments concernant les pathologies infectieuses en liaison avec des vagues épidémiques ne peut être de la seule initiative et responsabilité des industriels. C'est la leçon qui a été tirée de la crise Covid-19. C'est même ce qui a présidé à la création récente de l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (Health Emergency Preparedness and Response Authority), mise en place en tant que nouvelle direction générale de la Commission européenne le 16 septembre 2021. Cette autorité européenne a pour rôle d'anticiper les menaces et les crises sanitaires potentielles **grâce à la collecte de renseignements et au renforcement des capacités de réaction nécessaires**. Pourquoi ce qui serait vrai pour réagir à une pandémie ne serait-il pas vrai pour réagir aux épidémies même localisées à notre pays ?

Aussi, en ce qui concerne ces surstocks, l'idée de faire du surstockage préventif **à une large échelle** en l'appliquant à tous les MITM (6000) est pour nous une **erreur** et constitue même un accroc à la solidarité européenne ! De plus, les stocks alourdissent la charge financière des entreprises **pour de nombreux produits matures** dont certains sont déjà à la limite de la viabilité économique.

L'Académie n'est pas contre le principe de constitution de stocks de sécurité, à condition qu'ils restent limités à certains médicaments dont l'indisponibilité présente un vrai risque de Santé publique ; les stocks doivent pouvoir être établis au niveau européen et constitués en fonction des situations soit en produit fini, soit en produit semi-fini selon les cas voire en substance active.

Surtout, il faut étudier la capacité industrielle en regard. En cas de capacité industrielle contrainte, il serait prudent, pour certains médicaments, de pré-positionner des solutions de sous-traitance auxquelles l'Etat pourrait recourir en cas de tension ou d'augmentation subite de la demande. Cela nécessiterait aussi de pré-identifier chez ces sous-traitants, en miroir, les possibilités d'arrêts temporaires d'autres lignes de fabrication.

La solution passerait alors par **un stockage de la matière active au niveau de Santé publique France**. Et cette Agence nationale de santé publique pourrait aussi, à la demande de la DGS, rendre ces stocks disponibles aux pharmacies

hospitalières ou aux officines du réseau des Pharmaciens des Préparatoires de France (PREF) pour assurer les préparations magistrales en cas de pénurie. Il est anormal de constater⁴⁹ que ce réseau officinal, mobilisé par l'Ansm fin 2022, dans la crise liée à la pénurie de spécialités pédiatriques à base d'amoxicilline, a rencontré des difficultés pour se fournir en l'amoxicilline matière active. Par rapport aux stocks de médicaments au stade « produits finis », le stockage au stade de matière première active présente de nombreux avantages : immobilisation financière et volume physique plus faible, durée de vie généralement plus longue, utilisable au niveau européen grâce au certificat de conformité à la Pharmacopée européenne lequel est reconnu dans tous les Etats membres et faciliterait les démarches de variations d'AMM si un fabricant était conduit en urgence à changer de fournisseur.

► L'élargissement des surstocks à **6000 médicaments (MITM)** nous fait craindre **des arrêts progressifs de commercialisation de certaines présentations, certaines formes/dosages à plus faible rotation**, celles concernant des populations de patients particulières, plus restreintes sans être « orphelines », pour diminuer la charge financière générale. Tous les signaux vont dans ce sens, au décours de nos auditions.

► Et il faudrait aussi prendre en compte le fait qu'il y a eu diminution généralisée des stocks de médicaments détenus au niveau des répartiteurs et des centres hospitaliers ces 10 dernières années. Cela se mesure en termes de fréquence des commandes. Pendant la crise Covid-19, le dispensateur a découvert qu'il était facile de se faire livrer directement en moins de 24 heures, sans avoir à anticiper son stock officinal. Et ce phénomène s'est accentué, avec nombre d'officinaux et d'hôpitaux qui n'arrêtaient pas passer des commandes de dépannage directement auprès des fabricants, en urgence, phénomène qui perturbe également la prévisibilité des besoins, l'organisation des livraisons, sans compter son impact écologique (multiplication des transports).

► L'Académie a pu constater aussi un autre effet pervers à cette obligation étendue de surstockage. Dans certains cas, elle est venue en concurrence avec des décisions d'augmentation de capacité industrielle. Pourquoi ? parce que l'augmentation de capacité de production ne pouvait plus trouver de capacité de stockage pour y répondre, et que les capacités d'investissement ont été asséchées par cette demande spécifique nécessitant d'augmenter les surfaces de stockage dans des environnements industriels contraints. Cette obligation étendue de surstockage est donc, dans certains cas, contre-productive. Et c'est un paradoxe que personne n'a voulu voir, ni même anticiper, puisqu'il n'est pas dans la tradition française d'étudier les impacts avant de prendre une décision de grande ampleur. Et même dans certain cas, le besoin de surstockage a préempté la capacité de production au détriment du besoin immédiat pendant un certain temps...

► La constitution de stocks telle que la France l'a prévue reste donc une 'solution' dont les effets pervers auraient dû être étudiés davantage avant de l'étendre à **6000 médicaments**. Les stocks devraient être davantage ciblés, sur les vulnérabilités objectives. Et c'est pourquoi l'Académie insiste, constamment depuis 2018, sur la nécessité, voire la prudence élémentaire, de travailler sur **une liste de produits critiques/indispensables** et de mieux anticiper les autres mécanismes de compensation en cas de crise.

► De plus, l'Académie constate que **la définition de classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur**, en lieu et place d'une liste de produits critiques à surveiller **n'a pas permis d'éviter des lancements de campagne de baisse de prix par le CEPS sur ces classes**, et notamment la campagne 2022 sur des produits matures considérés comme des MITM (au total, 800 millions de baisses de prix programmées).

Pendant que l'Ansm cherche à résoudre des problèmes au cas par cas, dont l'ampleur s'intensifie de mois en mois, avec les moyens humains limités dont elle dispose [constaté par la Commission des Affaires sociales de l'Assemblée nationale en juin 2021], une autre administration lance des campagnes qui aboutiront à la suppression de médicaments, et participe à l'amplification du phénomène de tension et de pénurie à terme.

► C'est le paradoxe français. L'économie n'est pas une simple équation monétaire, c'est un ensemble de facteurs qui ont tous leur importance, qui nécessite que **l'Etat porte un regard holistique sur les phénomènes**. Mais comme, jusqu'à présent, il n'y a pas de vraie gouvernance, chaque Administration opère dans son segment, sans comprendre que l'addition des mesures, parfois contradictoires, ne fait pas une politique industrielle ni une politique du médicament, voire obère l'évolution positive d'une politique industrielle qui cherche à accompagner la réindustrialisation de notre pays.

Peut-être que la crise internationale actuelle aura la vertu de faire évoluer le modèle pour que notre Pays se dote d'une gouvernance à la hauteur des enjeux de santé publique pour améliorer l'approvisionnement des médicaments anciens matures, tout spécialement, et de permettre aussi que le pragmatisme redevienne la boussole de notre Société pour éviter les effets pervers de trop nombreuses idées préconçues.

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

AIS	Agence de l'innovation en santé
AMI	Appel à manifestation d'intérêt
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANR	Agence nationale de la Recherche,

Ansm	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France)
API	Active pharmaceutical ingredient (substance active pharmaceutique)
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CEPS	Comité économique des produits de santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
CGE	Conseil général de l'économie (Ministère de l'Economie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique)
CMO	Contract manufacturing organisation – prestataire de fabrication
DCI	Dénomination commune internationale
DGE	Direction générale des entreprises (Ministère de l'Economie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique)
DGS	Direction générale de la santé (Ministère des solidarités et de la santé)
DGOS	Direction générale de l'organisation des soins (Ministère des solidarités et de la santé)
DSS	Direction de la sécurité sociale (Ministère des solidarités et de la santé)
DLU	Date limite d'utilisation
Eau PPI	Eau pour préparation injectable
EDL	Etat des lieux, pour état annuel des établissements pharmaceutiques
ETI	Entreprise de taille intermédiaire
FDA	Food and Drug Administration (USA)
HAS	Haute Autorité de santé
HERA	<i>Health Emergency Preparedness and Response Authority</i> , mise en place en tant que nouvelle direction générale de la Commission européenne le 16 septembre 2021.
HSE	hygiène sécurité environnement
InCA	Institut national du cancer
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
ISPE	International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)
L.AS	Licence accès santé
Leem	Les entreprises du médicament – organisation professionnelle
LMD	Licence-Master-Doctorat
MITM	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
PACES	Première année commune aux études de santé (médecine, odontologie, pharmacie et maïeutique)
PASS	Parcours accès santé spécifique
PGP	Plan de gestion des pénuries
PHARE	Performance Hospitalière pour des Achats Responsables
PME	Petites et moyennes entreprises
Resah	Réseau des acheteurs hospitaliers. Groupement d'intérêt public
Sicos-Biochimie	Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie
TPE	Très petite entreprise
UniHA	Union des hôpitaux pour les achats - Groupement de coopération sanitaire, créé à l'initiative des hôpitaux publics

NOTES ET RÉFÉRENCES

-
- ¹ Lettre ouverte à la Commission Européenne en date du 27 septembre 2022 [https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/09/Energy-Ministers_-_Open-Medicines-for-Europe-letter-ahead-of-the-Energy-Council_27-September-2022-.pdf]
- ² site public du Leem <https://www.leem.org/sites/default/files/2022-10/CP%20Leem%20PLFSS%202023.pdf>
- ³ Rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de Pharmacie le 20 juin 2018. https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf
- ⁴ Rapport PWC/Stratégie& - SICOS/LEEM/GEMME - juillet 2021 - Etude des vulnérabilités d'approvisionnement en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne - Rapport final
- ⁵ Etude de Etienne Ruppé, pharmacien, bactériologiste à l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris, qui a mené plusieurs études chez les voyageurs français. <https://hopitauxnord-u-pariscite.aphp.fr//communiquede-presse/une-personne-sur-deux-rapporte-des-bacteries-multi-resistantes-apres-voyage-en-zone-tropicale/>
- ⁶ Cf. rapport de l'Académie nationale de Pharmacie de juin 2018 – Chapitre IV Facteurs réglementaires – PP 62/63.
- ⁷ Etude SmartPharma Consulting d'octobre 2022, pour le Gemme – évolution de l'économie des génériques sur le marché officinal en France
- ⁸ Etude SmartPharma Consulting d'octobre 2022, pour le Gemme – évolution de l'économie des génériques sur le marché officinal en France
- ⁹ Cf. Communiqué de presse de l'Académie nationale de Pharmacie du 30 mars 2020 https://www.acadpharm.org/dos_public/COVID_ET_CHIMIE_2020.03.30_VF1.PDF
- ¹⁰ En chimie et biochimie, une petite molécule est un composé organique de faible masse moléculaire, par opposition aux macromolécules tels que les glucides, les lipides, les protéines et les acides nucléiques qui constituent les quatre principales classes de composés organiques dans les cellules.
- ¹¹ Les vaccins Covid (ceux à base d'ARNm) sont effectivement entre la biologie et la chimie. La chimie intervient à la dernière étape de l'obtention de l'ARNm (par une technologie de transcription in vitro qui fait appel à des enzymes, elles-mêmes obtenues par biotechnologie) et la chimie intervient à nouveau pour la synthèse des nanoparticules lipidiques. Il y a donc de plus en plus souvent intervention combinée de la chimie et de la biologie pour certains médicaments (comme les vaccins ARNm). Ainsi, en cas de pénurie en chimie (par manque de maîtrise de cette étape), les impacts peuvent toucher les médicaments dits biologiques utilisant une partie des ressources chimiques (et inversement d'ailleurs).
- ¹² Un immunoconjugué (en anglais a n t i b o d y - d r u g - conjugate, ADC) est une molécule complexe qui résulte de la conjugaison (accrochage) entre un anticorps et un agent cytotoxique par le biais d'un « agent de liaison » (espaceur, « linker » en anglais). https://www.mediachimie.org/sites/default/files/Nouvelles_Therapies_p189.pdf
- ¹³ Rappelons que les vaccins Covid (ceux à base d'ARNm) sont effectivement entre la biologie et la chimie. La chimie intervient à la dernière étape de l'obtention de l'ARNm (par une technologie de transcription in vitro qui fait appel à des enzymes, elles-mêmes obtenues par biotechnologie) et la chimie intervient à nouveau pour la synthèse des nanoparticules lipidiques. Il y a donc de plus en plus souvent intervention combinée de la chimie et de la biologie pour certains médicaments (comme les vaccins ARNm). Ainsi, en cas de pénurie en chimie (par manque de maîtrise de cette étape), les impacts peuvent toucher les médicaments dits biologiques utilisant une partie des ressources chimiques (et inversement d'ailleurs)
- ¹⁴ Les biomolécules sont d'un diamètre bien supérieur aux substances actives obtenues par synthèse chimique exclusive. On oppose ainsi les macromolécules (biomédicaments) aux petites molécules (substances actives de synthèse).
- ¹⁵ [Cependant, à partir de la chute du brevet et la mise sur le marché de biosimilaires, cette caractéristique pour la "biotechnologie" commence à s'estomper car on assiste maintenant à la mise en place de "plateformes" de bioproduction qui sont gérées par des "CMO"(contract manufacturing organisation) et le titulaire de l'AMM fait appel ensuite à un deuxième CMO pour la mise en forme pharmaceutique. En effet, pour les biosimilaires, la nécessité de réduction des coûts renvoie à la quasi-même logique que pour les génériques en termes de chaîne de production. D'où la nécessité de surveiller le phénomène dans l'avenir.]
- ¹⁶ On notera ici que la majorité des enzymes utilisées en chimie de synthèse sont elles-mêmes issues de la biologie. Le plus souvent les enzymes sont issues d'une culture bactérienne, et parfois même ce sont des bactéries génétiquement modifiées exprimant la protéine enzymatique souhaitée comme c'est le cas pour la réaction de transcription in vitro (cf. référence 8) pour la dernière étape de "synthèse chimique" de l'ARNm du vaccin covid.
- ¹⁷ RAPPORT AU PREMIER MINISTRE - MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS - Jacques Biot, ancien président de l'Ecole polytechnique - Avec l'appui de :Amine Benhabib, pharmacien et Xavier Ploquin, ingénieur des Mines. 04/02/2020 diffusé en juin 2020 <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf>

¹⁸ Rapport PIPAME (pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques – étude économique prospective ; Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers des principes actifs de médicaments. Mars 2017, rapport réalisé avec le concours de la DGE, du Sicos et du Leem et avec la participation de l'Ansm - [2017-03-PIPAME-Faconnage-Pharmaceutique-RAPPORT.pdf](https://www.entreprises.gouv.fr/2017-03-PIPAME-Faconnage-Pharmaceutique-RAPPORT.pdf) ([entreprises.gouv.fr](https://www.entreprises.gouv.fr/))

¹⁹ Entretien avec Vincent Touraille, Président du SICOS-BIOCHIMIE – 28 novembre 2022 – USINE NOUVELLE – journaliste Sylvie Latieule

²⁰ Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie (SICOS-BIOCHIMIE)

²¹ Id°

²² L'OMS a publié en 2020 un document : - Points to consider for manufacturers and inspectors: environmental aspects of manufacturing for the prevention of antimicrobial resistance - <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000182-4> ; Il s'agit un document limité dans le temps qui répond aux besoins actuels d'orientation sur la manière dont les BPF doivent être mises en œuvre pour la gestion des déchets et des eaux usées pour la production d'antimicrobiens.

²³ données du Leem

²⁴ Entretien avec Vincent Touraille, Président du SICOS-BIOCHIMIE – 28 novembre 2022 – USINE NOUVELLE – journaliste Sylvie Latieule

²⁵ Rapport PWC/Strategy& - SICOS/LEEM/GEMME - juillet 2021 - Etude des vulnérabilités d'approvisionnement en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne - Rapport final

²⁶ En cas de crise, le réflexe naturel est à la préservation de ses propres ressources. En début de crise sanitaire, la France et l'Europe ont pu « expérimenter » les risques que fait peser sur le système de santé la trop forte dépendance de nos pays européens dans le domaine de la synthèse des principes actifs médicamenteux. Le cas du paracétamol est donc emblématique de la dépendance européenne, considérant les volumes fabriqués et les volumes consommés. En 15 ans, sa production avait été entièrement délocalisée vers les États-Unis, l'Inde, la Chine et la Thaïlande. Que s'est-il passé pour le paracétamol au début de la crise sanitaire ?

Pendant trois mois, **au deuxième trimestre 2020**, effectivement, l'Inde a entièrement fermé ses frontières, et a suspendu ses exportations de paracétamol vers l'Europe, pour privilégier son marché intérieur. On se rappellera qu'au début de la crise, le paracétamol était presque le seul traitement symptomatique possible pour endiguer la fièvre, ce qui a conduit à une surconsommation de ce médicament dès le départ et a accéléré les tensions d'approvisionnement. Le groupe Seqens, seul acteur européen du paracétamol, a alors augmenté rapidement de près de 50 % **sa production dans son usine chinoise** pour approvisionner les sites de façonnage pharmaceutique français du groupe Sanofi à Lisieux et Compiègne, ce qui a permis d'éviter une pénurie encore plus forte. Depuis ces événements, le paracétamol est devenu le symbole de la reprise en main de notre souveraineté nationale, point fort du plan « France relance » dans le cadre de décarbonation de notre industrie (Objectif 3 du plan de relance).

Le projet de rapatriement de la synthèse du paracétamol sur la plateforme chimique des Roches-Roussillon²⁶ (38) coche assurément les cases de relocalisation de la production, tout à la fois en matière de santé publique, en matière de transition énergétique et de respect de l'environnement, ces deux dernières priorités constituant celles du plan « France relance » de l'Etat français. Le déploiement complet du projet est évalué à 100 millions d'euros, financé à hauteur de 30 à 40 % par le plan de relance de l'Etat, pour la construction d'ateliers dédiés à la synthèse du paracétamol. L'investissement prend en compte l'ensemble des coûts de recherche et développement portés par Seqens, ainsi que les coûts de construction, les coûts des équipements de production. Il va permettre à terme la fabrication de paracétamol **en unité haute performance environnementale** pouvant produire **de 10 000 jusqu'à 15 000 tonnes par an** (soit 1/3 de la consommation européenne) tout en réduisant l'empreinte carbone *a minima* d'un facteur quatre (4) par rapport à un procédé traditionnel. Cette nouvelle unité sera opérationnelle début 2025, un an étant nécessaire pour la validation BPF du procédé et la qualification des produits en sortie de chaîne. Elle pourrait ainsi produire dans un premier temps 10 000 tonnes de paracétamol par an. On note que la production mondiale est 180 000 tonnes. Cette unité performante sera **hautement robotisée et digitalisée**. Elle complètera la production des deux unités de Seqens basées en Chine : celle de Wuxi qui fabrique 17 000 tonnes de paracétamol et celle de Taixing qui produit le précurseur chimique PAP (4-aminophénol), matière première du paracétamol et qui approvisionne les sites de Roussillon et de Wuxi.

²⁷ Rapport Les vulnérabilités des produits de santé – rapport 2021/07/CGE/SG/MA – 2021-058R IGAS – Thierry de Mazancourt – Robert Picard, membres du conseil général de l'économie, de l'industrie, de l'énergie et des technologies et Dominique Giorgi, membre de l'inspection générale des affaires sociales

²⁸ https://www.acadpharm.org/dos_public/2021_06_29_ANP_LISTE_ANTICANCEREUX_INDISPENSABLES_IRREPLACABLES_ET_INDISPENSABLES.PDF

²⁹ Communiqué de presse sur le plan France 2030 – 31/10/2022 : Sylvie Retailleau, François Braun et Roland Lescure relatif au comité de pilotage ministériel France 2030 "Santé", sur l'avancement du plan Innovation Santé 2030 et annonçant le lancement de l'Agence de l'innovation en santé. <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/france-2030-sylvie-retailleau-francois-braun-et-roland-lescurre-reunissent-le>

³⁰ Ministère de l'industrie : SOUTIEN AUX INDUSTRIES DE SANTÉ ET RENFORCEMENT DES CAPACITÉS DE PRODUCTION FRANÇAISES DANS LA LUTTE CONTRE LA COVID-19 Point d'étape et présentation de 25 nouveaux projets lauréats de l'AMI Capacity Building Dossier de presse 26 novembre 2021 https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/plan-de-relance/DP_20211126_Soutien_industrie_sante_25_nouveaux%20laureats_Capacity_Building.pdf

³¹ <https://www.gouvernement.fr/france-2030-9-postes-ouverts-pour-l-agence-innovation-en-sante>

-
- ³² Le Resah est un groupement d'intérêt public (GIP) dont l'objectif est d'appuyer la mutualisation et la professionnalisation des achats du secteur de la santé, public et privé non lucratif. Créé en 2007 pour appuyer la mutualisation des achats hospitaliers pour la région Ile-de-France, le Resah a ouvert, à la demande de la DGOS, l'accès à ses marchés au territoire national en 2016. Il est ainsi devenu l'un des opérateurs majeurs du secteur. Il collabore avec plus de 1700 établissements du secteur sanitaire, médico-social et social en France et plus de 700 fournisseurs.
- ³³ Rapport d'information 4275 par la Commission des Affaires sociales, enregistré à la Présidence de l'Assemblée nationale le 23 juin 2021, en conclusion des travaux de la mission d'information sur les médicaments, et présenté par Mme Audrey Dufeu et M. Jean-Louis Touraine, députés – pages 74 et suivantes
- ³⁴ Audition du Vice-Président de l'AMLIS (petites et moyennes entreprises du médicament en France) – septembre 2022
- ³⁵ <https://www.ifis.fr/5emes-journees-de-la-qualite-pharmaceutique>
- ³⁶ https://www.acadpharm.org/dos_public/ETUDES_EN_PHARMACIE_2022.09.26_VF1.PDF La réforme des études de santé met en péril la formation de futurs pharmaciens
- ³⁷ https://www.acadpharm.org/dos_public/OBSERVATOIRE62_BAT5_181122.PDF PASS/LAS la pharmacie en danger. Octobre 2022
- ³⁸ Tous les chiffres cités sont issus des données du Conseil national de l'Ordre des pharmaciens
- ³⁹ https://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_CHIMIE_POUR_LE_MEDICAMENT_VF1.PDF - 9 décembre 2021
- ⁴⁰ INSTRUCTION N° DGOS/PHARE/2022/149 du 24 mai 2022 relative aux mesures achats en lien avec le Plan Innovation 2030, adressé aux Directeurs généraux des agences régionales de santé
- ⁴¹ INSTRUCTION N° DGOS/PHARE/2022/149 du 24 mai 2022 relative aux mesures achats en lien avec le Plan Innovation 2030, adressé aux Directeurs généraux des agences régionales de santé
- ⁴² Les pénuries de médicaments – un problème de santé publique. Dossier coordonné par Joël Ankri, MD, PhD, professeur émérite, université Paris-Saclay, Université de Versailles Saint Quentin (UVSQ), Inserm. Presses de l'EHESP- 2022/3 n° 119 septembre 2022 – L'environnement économique de la production de médicaments. Nathalie Coutinet, Centre d'économie de l'Université Sorbonne Paris Nord (CEPN), UMR-CNRS 7234, pp24-27
- ⁴³ Données Ansm <https://ansm.sante.fr/actualites/stock-minimal-de-securite-augmente-a-4-mois-pour-422-medicaments>
- ⁴⁴ Les pénuries de médicaments – un problème de santé publique. Dossier coordonné par Joël Ankri, MD, PhD, professeur émérite, université Paris-Saclay, Université de Versailles Saint Quentin (UVSQ), Inserm. Presses de l'EHESP- 2022/3 n° 119 septembre 2022 – L'encadrement juridique de la lutte contre les pénuries de médicaments à usage humain – Carole Le Saulnier – Directrice des Affaires juridiques et réglementaires, Ansm, revue adsp/EHESP/119 pp 29 – septembre 2022
- ⁴⁵ Concept développé par Edmond Malinvaud - économiste français de renommée mondiale, qui fut professeur au Collège de France et administrateur de l'INSEE.
- ⁴⁶ Id° revue adsp/EHESP/119 pp 28 – septembre 2022
- ⁴⁷ La différenciation retardée consiste à standardiser au maximum les opérations de fabrication y compris de conditionnement primaire et secondaire et à intégrer le plus tardivement possible les éléments spécifiques à un pays, voire à rechercher des conditionnements universels permettant la livraison dans tout pays.
- ⁴⁸ Décret 2021-459 du 30 mars 2021 – article R. 5124-49-4-1 du Code de la Santé publique
- ⁴⁹ Audition du Président de la PREF association des Pharmaciens des Préparatoires de France, par l'Académie nationale de Pharmacie, le 19 janvier 2023.