

Académie nationale de Pharmacie

Pénuries de médicaments

Livre blanc (synthèse)

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

(Le contenu du Livre Blanc est développé dans une annexe séparée).

Ce qu'il faut retenir

Les problèmes actuels de pénuries portent sur toutes les familles de médicaments et concernent à la fois les étapes de synthèse des principes actifs et la forme pharmaceutique finale (en particulier les formes injectables). 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. Ces tensions touchent principalement les médicaments anciens, présents majoritairement sous forme générique. Les causes des ruptures sont multiples.

Les 4 actions à réaliser en priorité :

1°) Établir rapidement la liste de molécules critiques et de produits de santé indispensables, Cette liste de 100 à 200 molécules, après analyse des données de production/distribution, doit s'accompagner de mesures spécifiques, législatives, réglementaires, économiques, industrielles qui permettront à court et à moyen terme de faciliter une réelle amélioration de cette situation de pénurie très sérieuse et devenue critique en situation de crise sanitaire.

2°) D'un point de vue économique, revoir les prix de spécialités indispensables, mais anciennes donc génériques ou génériquable permettant de maintenir dans des conditions économiquement pérennes leurs fabrications et permettre d'étendre les capacités de leur fabrication sur le territoire national. Ainsi y associer une politique industrielle de soutien à la relocalisation non seulement par des aides à l'investissement mais aussi par la recherche de procédés « propres » et la formation pour que la France dispose rapidement de davantage de compétences en assurance de la qualité, en validation informatique, etc.

3°) Cette approche ne peut se concevoir sans la mise en place d'une gouvernance forte, cohérente, au cœur de la réalité de terrain pour disposer d'une politique industrielle éclairée. Seule une gouvernance soutenue au plus haut niveau de l'État peut permettre la prise en compte de l'ensemble des facteurs et gérer les contradictions évidentes entre les besoins réelles et les contraintes économiques concourant à la dégradation de la situation.

4°) L'hôpital étant l'acteur le plus critique en situation de crises, une révision des procédures appels d'offres hospitaliers est impérative en particulier pour ces médicaments indispensables et anciens : favoriser les appels d'offre régionaux ou de taille raisonnable, prendre en compte la production en France.

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.

SYNTHÈSE - LES POINTS MAJEURS À RÉGLER D'URGENCE – LES AUTRES MESURES

SYNTHÈSE

Nos ambitions en matière de santé publique dépendent, depuis une quarantaine d'années, notamment en matière de technologies de santé, d'une économie globalisée compétitive. Le résultat de son dysfonctionnement conduit à une crise, qui affecte de manière variée les pays, selon leur capacité industrielle et leur influence dans le commerce international notamment. Dans ce déséquilibre, la France et la soutenabilité de son modèle sont particulièrement affectées.

Les pénuries de médicaments (tensions d'approvisionnement, ruptures d'approvisionnement, ruptures de stock) s'amplifient. En France, en 2018, l'ANSM répertoriait 871 signalements de risque de ruptures ou de ruptures d'approvisionnement pour des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En 2020, 2200, en 2021, 2160 et fin septembre 2022, elle annonçait déjà 2378 signalements. Concrètement, plus de 660 ruptures ont été constatées au premier semestre 2022, contre 900 sur l'ensemble de l'année 2021.

Or, le lien est fort entre médicaments anciens matures et pénuries de médicaments. Qui plus est, le lien est fort entre pénuries et prix bas.

Lien entre médicaments anciens matures et pénuries de médicaments - Lien entre prix bas et pénuries de médicaments

Pour la France, le lien entre prix bas et pénuries de médicament a été relevé récemment par la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale dans son rapport d'information de juin 2021¹ de la mission d'information sur les médicaments, présenté par Mme Audrey DUFFEU et M. Jean-Louis TOURAINE, députés. Les pénuries touchent en effet beaucoup plus les médicaments peu coûteux. Ils pointaient le fait que 75% de MITM en rupture de stock sur le site de l'Ansm sont vendus à un prix inférieur à 25 euros la boîte et 25% le sont à moins de 4 euros. Les ruptures concernent majoritairement des médicaments présentés sous forme injectable (50 à 60 % en moyenne des ruptures alors que les médicaments injectables correspondent à moins de 5% du marché des médicaments en volume), des produits anciens et très peu chers.

Ce lien a été relevé aussi, de façon plus systémique, dans le rapport de la FDA (Autorité de santé américaine) révisé en février 2020² sur les causes de ruptures et les solutions possibles. La FDA a ainsi constaté pour les ruptures qui se sont produites entre 2013 et 2017 (soit 163 formes/dosages correspondant à 130 ruptures), 63 pour cent (103) étaient des médicaments administrables par voie injectable ("injectables stériles"), 67 pour cent (109) étaient des médicaments sous version générique et 47 pour cent étaient des médicaments génériques injectables. Il s'agissait majoritairement de médicaments plus anciens, avec un temps médian depuis la première approbation d'autorisation de mise sur le marché de près de **35 ans**.

Dans le même rapport, la FDA constate qu'après de nombreuses années sans brevet, ces médicaments sont généralement vendus à des prix bas pour le marché américain : ainsi, le prix unitaire médian était de 8,73 \$ pour tous les médicaments en pénurie, de 11,05 \$ pour les injectables et de 2,27 \$ pour les médicaments administrés par voie orale. Selon les constatations de la FDA, lorsque les prix médians tombent sous 10 \$ pour les injectables pour le territoire américain et 2,30 \$ pour les formes solides, les pénuries apparaissent dans l'année. Autre constatation de la FDA, les fournisseurs les plus fiables ont des coûts plus élevés au service d'une meilleure performance de leur système de management de la qualité et de leur analyse et gestion des risques pour maintenir une production fiable et suffisante, mais alors ils ne sont plus compétitifs vis-à-vis des fournisseurs moins fiables.

► Ce lien entre prix bas et ruptures n'est donc pas spécifiquement français. Cependant notre pays est particulièrement touché parce qu'il n'a pas pris la mesure de ce lien organique entre prix bas et pénurie et parce que ces médicaments matures sont particulièrement peu chers en France, comparé aux autres pays européens. Et on peut logiquement s'inquiéter des effets que va produire la Loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 laquelle prévoit environ 800 millions de baisses de prix, qui vont toucher largement les médicaments matures, et une clause de sauvegarde en hausse, dont les médicaments matures ne sont pas exclus, sans même pouvoir prédire son ampleur pour ceux-ci (puisque son calcul se fait *a posteriori* et est conjoncturelle par nature), ce qui interdit toute visibilité pour les industriels du secteur.

D'après nos auditions, en 2021, 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 et autres médicaments matures non génériques**, n'aura jamais été aussi fragilisé au point de générer des pertes, chez plusieurs industriels du secteur générique et/ou PME. Et ce même s'ils prennent des parts de marché aux médicaments princeps, car leur économie devient fragile³. 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 % du chiffre d'affaires en 2021 à comparer au secteur des médicaments princeps qui fut à 9,6 %⁴. Pour comparaison⁵, pour 2021, l'excédent brut d'exploitation du secteur générique au Royaume Uni est de 19 %, de 17 % en Espagne, de 16 % en Italie, de 14 % en Allemagne.

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 %. *De facto*, cela ne peut conduire qu'à une augmentation des ruptures voire de pénuries sèches.

Comment ne pas exprimer nos plus vives inquiétudes sur la disponibilité des médicaments anciens indispensables en France, notamment présents sous statut de génériques, face à ces données, d'autant que notre voisin, l'Allemagne, vient de réagir très fortement alors que la situation n'est pas aussi dramatique.

Ainsi, l'Allemagne dont le nombre de signalements en 2022 est approximativement le dixième du nombre observé en France pratique des prix supérieurs au prix français. Son portefeuille remboursable total est d'environ 40 milliards d'euros, ce qui, rapporté au nombre d'habitants, correspondrait pour la France à 32 milliards, alors qu'à portefeuille comparable, en France, il est de 25,17 milliards en France (en 2022), de fait, en quasi-stagnation depuis 2009, nonobstant l'arrivée d'innovations thérapeutiques coûteuses. Or, le Ministre de la santé allemand, 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*. Ce ministre prévoit un paquet législatif dans les plus brefs délais pour soutenir les médicaments qui seront produits en Europe.

Au Portugal, le 18 janvier 2023, le Ministre de la santé a annoncé des augmentations de prix de vente public pour les médicaments peu chers ; ceux ne dépassant pas 10 euros vont voir prochainement leur prix actualisé de 5% et ceux dont le prix est compris entre 10 et 15 euros seront actualisés de 2%. Le ministère de la Santé (MOH) précise dans son communiqué que cette mise à jour a lieu en dehors du processus habituel de révision annuelle des prix.

En France, on peut regretter que les pouvoirs publics ne se soient pas saisis du sujet dans les mêmes délais. La LFSS pour 2023 renforce la compression des prix et rien n'est fait en prévision de cette nouvelle donne, alors même qu'elle souligne l'importance d'assurer la disponibilité des médicaments critiques pour notre Pays.

► **Lien entre ruptures et déficit de capacité de production.** Le marché pharmaceutique est en forte expansion au niveau mondial (+ 6% par an depuis 2011 et +10 % ces dernières années). Le différentiel entre l'offre et la demande était devenu critique à partir de 2010, avec un déficit d'offres, notamment par la destruction de capacité industrielle devenue obsolète, en particulier, pour les médicaments injectables). C'est d'ailleurs une des raisons qui nous a poussé à organiser des séances thématiques sur ce sujet dès 2011, pour faire une première analyse du phénomène.

Ainsi, les causes principales [il en existe d'autres mais la plupart sont corrélées à ces causes principales] des pénuries de médicaments sont à la fois les prix bas et le déficit de capacités industrielles mondiales, lesquelles sont insuffisantes. Plus la marge est faible, moins il est possible d'investir en capacité industrielle. Plus la marge est faible, plus l'industriel rencontre des difficultés pour améliorer ou conserver l'outil industriel et pour disposer de ressources humaines expertes afin de maintenir et d'améliorer son système de management de la qualité. Et donc plus il a tendance à délocaliser dans les pays à moindre exigences sociales et environnementales, lorsque c'est encore possible (et cela le sera de moins en moins avec l'augmentation progressive des coûts observés dans ces pays, à mesure qu'ils se développent). Une étude⁸ récente 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 fois plus élevés en France qu'en Chine).

► Face à ce phénomène, la France souffre d'un excès de bureaucratie. Comme l'a observé la Commission des Affaires sociales de l'Assemblée nationale, la multitude d'acteurs publics, d'administrations et d'agences, et l'absence de synergie entre eux, nuit à la cohérence de la politique du médicament. L'administration ne dispose pas de chef de file en matière de médicaments, ce qui l'empêche de mettre en place une politique du médicament, dont une politique industrielle cohérente. L'Assemblée nationale prône la création d'un poste de Haut-commissaire aux produits de santé. On se souvient que la Mission IGAS/CGE en décembre 2021 estimait de son côté que l'Agence d'innovation en santé, devrait être transformée en « AGENCE DE SOUVERAINETÉ EN SANTE ». Notre Académie déjà en 2018 prônait une gouvernance proche du Premier Ministre, alors même que la crise sanitaire n'avait pas démontré l'étendue des dysfonctionnements en termes de cohérence d'actions.

► La France dispose d'une industrie locale qui souffre. 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 d'autres pays. La France recense encore 271 sites de production pharmaceutique en France, et 35 000 salariés en production. Sur ce chiffre, 160 usines correspondent à des PME/TPE/ETI avec 23 900 personnes sur les sites de production (emplois locaux), dont les usines fabriquent 36,7% des médicaments commercialisés en France (sachant que 67% de ces médicaments correspondent même à des médicaments de service médical rendu important, c'est-à-dire des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur), mais dont le prix moyen de leurs médicaments est cependant 50 % inférieur au prix moyen du médicament en France. Maintenir ce tissu industriel est de toute première urgence, en termes de souveraineté sanitaire pour notre pays, car ces médicaments, peu onéreux, sont ciblés sur des traitements nécessaires au quotidien à l'hôpital ou sur des traitements des maladies chroniques importantes. De plus, ce sont des entreprises à forte empreinte locale et qui participent à l'emploi et à la souveraineté sanitaire de notre Pays. Il faut les rendre plus visibles et savoir apprécier leur travail et le service qu'ils rendent à la Nation.

Or, à ce jour, alors que le gouvernement français tente, à très juste titre, de développer l'offre sur le territoire, avec un plan de soutien sans précédent (France Relance, etc.), en fait, par manque de cohérence de sa politique, notre pays détruit

le socle dont il dispose, par une politique des prix et des baisses de prix également sans précédent et sans comparaison non plus. Notre pays ne tient absolument pas compte de la forte inflation dont souffre cette industrie locale alors que le phénomène est appelé à durer, ne serait-ce que parce que le coût de l'énergie décarbonée, dans le futur, sera nécessairement très inflationniste, par rapport à tout ce que l'on a connu ces quarante dernières années. Et ce n'est pas le seul facteur. Il y a aussi la concurrence concernant l'accès aux matières premières ou plus largement les coûts liés à la protection de l'environnement.

C'est une période difficile qui s'annonce, où la cohérence d'action et l'anticipation sera déterminante, si nous voulons inverser la tendance et ne pas aggraver encore le phénomène.

Il est urgent de revoir à la fois la politique des prix dans notre pays et de revoir le mode de gouvernance, car on ne peut gagner cette bataille, voire cette guerre économique, si les actions sont désordonnées et non cohérentes, voire délétères. **Le besoin d'une gouvernance est criant** - également, le besoin d'une politique industrielle, qui soit en cohérence avec les besoins sanitaires, qui se préoccupe de maintenir l'offre actuelle et de la développer et de prévoir, en miroir, les mesures pour assurer sa compétitivité. En effet, il est important de ne pas creuser les distorsions de concurrence pour notre industrie locale, par rapport aux pays d'Asie.

Il est urgent de résoudre les difficultés de recrutement, par une politique de formation et une communication adaptée. Pour le médicament, selon les données AMLIS⁹, plus de 71 % des PME/TPE rencontrent des difficultés de recrutement pour leur site industriel (poste de techniciens, de pharmaciens, d'ingénieurs) alors même qu'il s'agit d'une industrie essentielle pour l'avenir de notre souveraineté. Et que dire de la politique de formation des pharmaciens (système PASS/LAS), qui aboutit à la rentrée 2022, à un déficit d'étudiants en deuxième année de pharmacie de l'ordre d'1/3, déficit qui aura des impacts très rapidement pour l'ensemble des métiers de la pharmacie. 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) ?

Pour éviter la poursuite de ce cercle vicieux qui nous classe dans les pays où le phénomène de pénuries s'accélère, notre collectivité nationale devra rapidement, sous l'impulsion de son gouvernement, et le soutien de sa représentation nationale, de son administration, de son corps médical et pharmaceutique, et de son industrie, de ses experts et toutes les bonnes volontés s'interroger sur les vraies priorités. Par exemple, la France serait le pays disposant d'une des plus larges gammes de présentations, pour une même DCI (multiplicité des formes/dosages). De même, peut-être faudrait-il réfléchir, pour les médicaments matures destinées à des traitements chroniques, à un autre modèle et ainsi rechercher des économies dans la mise en place de protocoles d'entrée dans un traitement chronique ou sa modification, pour éviter des pertes de médicaments non consommés suite à l'apparition d'effets indésirables permettant de suspecter une idiosyncrasie à l'initiation d'un nouveau traitement.

LES URGENCES DANS CETTE SITUATION CROISSANTE DE PÉNURIES

Médicaments matures dont les génériques : Réagir vite pour éviter une catastrophe en 2023 :

En toute priorité, il faut s'intéresser rapidement aux **effets délétères que la récente LFSS pour 2023** pourrait entraîner en termes de destruction du portefeuille de médicaments et de suppression de capacité industrielle en France, pour les médicaments matures indispensables dont les génériques.

Pour l'Académie, il est important :

- de réviser d'urgence à la hausse les prix des médicaments indispensables peu chers (moins de 5 euros voire de 10 euros), comme l'Allemagne et le Portugal viennent de le décider ;
- d'intégrer l'inflation dans le prix des médicaments critiques les moins chers ;
- de décider d'un moratoire sur les baisses de prix des médicaments matures concernés et de corriger les effets de la Loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 pour ces médicaments ;
- de réviser l'environnement fiscal des médicaments concernés ;
- d'instaurer des prix-plancher pour maintenir des revenus suffisants aux producteurs de médicaments indispensables pour les aires thérapeutiques critiques (oncologie, soins critiques, anti-infectieux, etc.) et de prendre en compte les éléments des composantes du prix de revient industriel pour les médicaments matures.

Mettre en place une vraie gouvernance, cohérente, pour éviter les mesures contradictoires et pour disposer d'une politique industrielle éclairée

Comme l'observe l'Assemblée nationale, « [...] la simplification des instances de gouvernance, dans le domaine des médicaments, ne peut plus attendre. La France souffre d'un excès de bureaucratie et ne sera crédible pour porter des propositions à l'échelon européen en matière de médicaments que si, préalablement, elle a elle-même engagé des réformes pour simplifier ses instances de gouvernance et améliorer l'accès de tous aux médicaments. La multitude d'acteurs publics, d'administrations et d'agences, et l'absence de synergie entre eux, nuisent à la cohérence de la politique du médicament. [...] ». L'Assemblée nationale prône la création d'un poste de Haut-commissaire aux produits de santé. La Mission IGAS/CGE estime de son côté que l'Agence d'innovation en santé, aurait dû être transformée en « AGENCE DE SOUVERAINETE EN SANTE », car l'innovation thérapeutique et la sécurisation du patrimoine de médicaments matures sont les deux bras d'un même objectif pour la souveraineté future de notre Pays.

Cette gouvernance cohérente et transversale au plus haut niveau de l'Etat sera seule capable de faciliter la définition d'une politique du médicament et une politique industrielle éclairée pour réindustrialiser notre Pays, sur des bases de santé publique, prenant en compte l'ensemble des facteurs pour parer à la dégradation de la situation.' Seule une gouvernance au plus haut niveau de l'Etat peut permettre la prise en compte de l'ensemble des facteurs concourant à la dégradation de la situation.

L'Académie renouvelle une de ses principales recommandations de 2018 sur la nécessité d'une gouvernance unifiée travaillant de façon transversale et dépendant du plus haut niveau de l'Etat (Premier Ministre).

Etablir rapidement une liste de molécules critiques et de produits de santé indispensables, pour conduire une politique industrielle cohérente.

En dépit des recommandations répétées de l'Académie nationale de Pharmacie et d'autres institutions, l'établissement **d'une liste restreinte ciblée sur les DCI les plus critiques** parmi les médicaments tombés dans le domaine public **et indispensables** reste à établir. De plus il convient d'établir la liste des dispositifs médicaux indispensables pour la chirurgie et l'anesthésie/ réanimation tout spécialement.

Cette liste est fondamentale pour commencer à résoudre durablement le problème des ruptures d'approvisionnement.

- D'une part, établir une première liste restreinte de 100 à 200 principes actifs critiques avec leur formes pharmaceutiques permettra d'expérimenter le système de surveillance et de détection des « signaux faibles » ;
- D'autre part, 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 leur viabilité économique à court terme** 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.

Sur ces médicaments, un travail de fond doit être réalisé 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 de politique industrielle de réindustrialisation et de souveraineté, en liaison avec les travaux européens.

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

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.

Une politique du médicament, une politique industrielle qui soit cohérente et privilégie les industriels européens

La politique industrielle de relocalisation des principes actifs doit permettre de faciliter l'introduction de synthèses plus vertueuses en termes environnementaux et énergétiques.

La politique industrielle doit également venir en soutien de la conservation du patrimoine industriel existant, pour la partie fabrication des médicaments et l'amélioration de l'outil industriel.

La politique industrielle du médicament doit être cohérente et prendre en compte un faisceau de facteurs, dont la viabilité économique et la robustesse des systèmes de management de la qualité des structures existantes.

La politique industrielle doit s'intéresser à la formation des jeunes, pour que la France dispose rapidement de davantage de compétences en assurance de la qualité, en validation informatique, etc.

La politique industrielle doit s'intéresser à l'offre ainsi qu'à la demande, en permettant de valoriser les firmes industrielles localisées en Europe et prévoir de réduire l'actuelle distorsion de concurrence avec les firmes installées hors de l'Europe. Il est essentiel, de ce point de vue, qu'il y ait cohérence voire cohésion des politiques entre les pays de l'UE, car la France ne peut pas agir seule et elle doit anticiper ce qui se fait ailleurs.

Revoir les procédures appels d'offres hospitaliers : casser la course au gigantisme des marchés

Outre les problèmes que nous avons déjà développés plus haut, l'une des causes 'racines' qui participe de la détérioration de l'approvisionnement des hôpitaux est l'apparition d'appels d'offre « énormes » pour certains de taille nationale. Avec ces méga-contrats, plus personne n'a de vraie visibilité sur les volumes à produire et les volumes à approvisionner : l'instruction DGOS/PHARE/ 24 mai 2022¹⁰ relative aux mesures d'achats en lien avec le Plan Innovation 2030 propose un engagement des acheteurs sur un niveau minimal d'activité (lorsqu'un marché est bi-attributaire : un minimum de 20% du total des volumes doit être attribué au second titulaire) - ce qui apparait effectivement le minimum qu'on puisse faire - mais avec des fourchettes sur les volumes très larges : « *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 solution de bon sens doit être privilégiée.

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 multi-attribution devrait favoriser la participation des PME aux appels d'offres lancés dans les domaines thérapeutiques stratégiques, en leur réservant une part des marchés.

Commençons par le plus évident, car nombre d'effets pervers en serait éliminé. Ainsi, l'Académie nationale de Pharmacie insiste sur la nécessité :

- **d'interdire les appels d'offre nationaux** et au contraire **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'offres, 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 préemption (ou un délai raisonnable de 3 mois avant et non les 9 mois régulièrement cités lors des auditions) ;
- diminuer les livraisons consécutives à des 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.

Sur la base de méthodes à définir et à valider, il conviendra alors :

- 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 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 2022¹¹. 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.**

LES AUTRES MESURES

Un ensemble de mesures pour améliorer les systèmes de management de la qualité des sites de fabrication

Dans notre pays, la culture de la sanction est un principe. Dans ce contexte, l'Ansm n'a pas dans ses missions la possibilité d'accompagner des industriels dans leur plan d'amélioration de leur système de management de la qualité. Ceci 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. Une telle innovation peut rendre notre pays plus attractif.

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

- Introduire dans la loi française ainsi que dans le corpus réglementaire européen, des dispositions similaires à celles de la loi **Sécurité et Innovation** promulguée le 9 juillet 2012, dite loi FDASIA, laquelle a imposé à la FDA de soumettre au Congrès un plan stratégique (avec un rapport annuel) 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 réglementaire au cœur du raisonnement, en cas de problèmes identifiés en inspection. Cette mesure serait gérée de façon coordonnée au niveau de l'EMA et au niveau des agences nationales. Au niveau de l'Ansm, 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.
- Les mesures décidées par le gouvernement en termes de soutien aux investissements devraient prendre en compte également **la vulnérabilité du système de management de la qualité de l'entreprise et les causes de cette vulnérabilité**, pour déterminer les besoins d'accompagnement techniques, financiers propres, les besoins en ressources humaines pour fiabiliser l'outil industriel.

Etablir un ensemble de mesures éco-responsables

- Etendre la durée de vie des médicaments aux péremptions maximales étudiées tout en tenant compte de la zone climatique de livraison.
- Prévoir de rendre les résultats des études de stabilité menées sur le principe actif et sur les formes pharmaceutiques accessibles aux hôpitaux et à Santé Publique France.
- Harmoniser le plus possible les étiquetages des conditionnements européens pour un même médicament, pour faciliter la différenciation retardée au niveau de l'usine productrice fabriquant pour l'Europe, facilitant ainsi la réponse en cas de tension sur un pays. Et notamment pour des médicaments critiques bien ciblés, prévoir des conditionnements « universels » avec les mentions minimales (DCI/forme/dosage/ lot/ péremption, nom du fabricant).
- Pour les hôpitaux, supprimer les notices-papier, qui ne sont jamais lues à l'hôpital et les remplacer par un QRcode renvoyant sur une base officielle avec les différentes versions validées en différentes langues.

- Pour la ville, pratiquer une expérimentation pour supprimer les notices-papiers des conditionnements trimestriels destinés au traitement de maladies chroniques, à remplacer par un QR Code à intégrer dans le Data Matrix figurant sur les boîtes de médicaments.
- Pour la ville, pour les médicaments matures destinées à des traitements chroniques, mettre en place des protocoles d'entrée *utilisant le plus petit conditionnement existant* dans un traitement chronique ou en cas de changement, pour éviter des pertes de médicaments non consommés suite à l'apparition d'effets indésirables permettant de suspecter une idiosyncrasie à l'initiation d'un nouveau traitement et ainsi éviter des pertes sèches de médicaments non récupérables par les pharmaciens.
- Promouvoir un retour de l'ancien statut de médicaments d'« usage médical bien établi », disparu de la législation pharmaceutique européenne actuelle, dans l'objectif de faciliter l'enregistrement de sources alternatives en médicaments matures les plus indispensables.

Un contrôle plus strict des mouvements de produits en Europe.

Dès lors que, pour les produits matures, la France est souvent le pays où les prix de vente sont les plus faibles, il est tentant pour certains acteurs économiques d'exporter hors de France les produits destinés au marché français. Cette pratique, légale, pose de nombreux problèmes aux industriels qui voient leurs stocks obligatoires disparaître sans que la consommation soit faite en France, et aux pouvoirs publics qui ne peuvent pas contrôler l'état des stocks nationaux (comme cela a été fait récemment pour le paracétamol). Là encore cette restriction d'exportation, nécessaire pour les médicaments indispensables, doit se faire en coordination avec les autorités sanitaires des autres pays européens notamment. Des audits annuels des bons de livraison et/ou la surveillance du point de dispensation des médicaments initialement destinés au marché français via l'interrogation de la base de données sérialisation de l'EMVO permettraient de surveiller le respect des exigences de non-exportation des produits critiques, si ces exigences étaient posées de façon claire (car elles ne s'appliquent pour le moment qu'aux médicaments déclarés en tension ou en rupture sur le site de l'Ansm).

Mise en place d'un plan ambitieux de formation adaptée aux enjeux. Un plan de communication adapté.

► Dans l'équation, il faudra résoudre les difficultés de recrutement rencontrées par les industriels sur le territoire national, par une politique de formation et une communication adaptée.

► Face aux 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 pharmacie¹². Le constat est sans appel : c'est 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 aux Pays-Bas et est resté constant au Royaume Uni.

► 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. Le système n'est pas adapté sachant que **les études de pharmacie nécessitent de solides bases scientifiques. Le déficit de recrutement en 2^{ème} année déjà** signalé par certaines facultés de pharmacie en 2021, s'est aggravé en 2022. Ce sont plus de 1100 places (1/3) de 2^{ème} année qui ont été laissées vacantes au niveau national. 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.

C'est donc un plan ambitieux et surtout pragmatique qu'il faut mettre en place.

Et ce qui est valable pour les études de pharmacie, l'est également pour la formation des préparateurs et tous les métiers techniques nécessaires pour relever le défi de la réindustrialisation.

LISTE DES SIGNES 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	Health Emergency Preparedness and Response Authority, mise en place en tant que nouvelle direction générale de la Commission européenne le 16 septembre 2021
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 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 – page 74 et suivantes
- ² Drug Shortages: root causes and potential solutions- 2019.- The Report was updated on 2/21/20 to include revised economic analysis about production increases and supply restoration after a shortage, report by the Drug Shortages Task Force- US FDA- Executive summary, p. 5
- ³ Evolution de l'économie des génériques sur la marché officinale en France – octobre 2022 – Etude Smart Pharma Consulting, pour le Gemme.
- ⁴ Evolution de l'économie des génériques sur la marché officinale en France – octobre 2022 – Etude Smart Pharma Consulting, pour le Gemme.
- ⁵ Evolution de l'économie des génériques sur la marché officinale en France – octobre 2022 – Etude Smart Pharma Consulting, pour le Gemme.
- ⁶ Evolution de l'économie des génériques sur la marché officinale en France – octobre 2022 – Etude Smart Pharma Consulting, pour le Gemme.
- ⁷ Le CA des médicaments remboursables net de remises et de clause de sauvegarde devrait être de 25,1 Md€ en 2022.
- ⁸ Rapport PWC/Stratégie& - SICOS/LEEM/GEMME - juillet 2021 - Etude des vulnérabilités d'approvisionnement en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne - Rapport final
- ⁹ Données 2022 de l'association AMLIS, regroupant les PME/ETI, TPE.
- ¹⁰ 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
- ¹¹ 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
- ¹² https://www.acadpharm.org/dos_public/RAPPORT_CHIMIE_POUR_LE_MEDICAMENT_VF1.PDF - 9 décembre 2021