

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 27 juin 2023, a adopté le texte de ce rapport par 57 voix pour, 2 voix contre et 1 abstention.

Pénuries de médicaments, stocks de sécurité, indépendance nationale et législation de l'Union Européenne

Rapport d'un groupe de travail du Comité Economie de la Santé Assurance
Maladie (CESAM).

Membres du groupe de travail : JP Tillement (coordonnateur), D. Bertrand, P Lechat, JL. Beaudeau (ANP), B. Bonnemain (ANP), G. Bouvenot (commission 2), J. Caton, L. Collet, G. Dubois, D. Houssin, O. Jardé, Y. Juillet, P. Le Coz, JP Michel, G. Milhaud, JL Parier (ANP), F. Richard, J. Rouëssé.

Membres du CESAM : D. Bertrand, J. Caton, L. Collet, R Denoix de Saint Marc, G. Dubois, A. Durrleman, D. Houssin, O. Jardé, Ph. Lechat, G. Milhaud, F. Richard, F. van Rookeghem, J. Rouëssé, F. Salat-Baroux et JP Tillement (Président)

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le sujet abordé.

Résumé Pénuries de médicaments, stocks de sécurité, indépendance nationale, législation de l'Union Européenne.

Signalé régulièrement depuis plusieurs années, le manque de médicaments de prescription s'est amplifié pour deux raisons principales, l'augmentation régulière de la demande mondiale, d'environ 13% par an, et ponctuellement par la multiplication des besoins liée à la pandémie de Covid-19. Or, nous ne fabriquons plus nos médicaments, la production nationale ne couvre que 6% de nos besoins, l'Union Européenne y ajoute 3%, et nous importons le reste nécessaire dans des conditions qui sont aléatoires et difficiles à gérer. Les tensions voire des ruptures d'approvisionnement touchent une catégorie particulière de médicaments. Il s'agit de médicaments anciens, dits matures, exploités au-delà de leur temps d'exclusivité (brevet échu), de forte prescription sous leur forme initiale, le princeps, mais aussi largement copiés

sous forme de génériques. Leurs prix de fabrication sont bas, seuls quelques industriels, parfois un seul, les fabriquent à moindre coût pour le monde entier dans des pays où leur volume de production est rentable, principalement en Chine et en Inde. Cette production se fait à flux tendu, le marché est compétitif. L'achat au producteur dépend du prix de vente final au patient, pour nous à l'assurance maladie. Nos prix sont bas ce qui rend notre approvisionnement plus difficile par rapport à d'autres pays, en particulier de l'Union Européenne, où les prix de dispensation sont plus élevés. Leur fabrication est complexe. Elle se réalise à partir de plusieurs étapes souvent délocalisées avant l'étape finale. Chacune d'elles est strictement encadrée, soumise à des procédures bien définies ; l'ensemble est fragile, difficilement contrôlable et donc vulnérable. Le problème posé est celui d'obtenir un apport régulier, pérenne et suffisant des médicaments dont nous avons besoin. Quels sont ces médicaments ? Une première liste réglementaire groupe les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) : elle est indicative mais longue, trop longue-environ 6000 médicaments- pour être utilisable. Il faut la restreindre d'où une sélection de médicaments critiques choisis parce qu'ils sont essentiels au plan médical et que la solidité (ou non) de leur approvisionnement doit être évaluée. Cette liste est en cours d'élaboration. Prévoir et anticiper un éventuel défaut de disponibilité suggèrent des interventions immédiates et à terme. La première est de constituer des stocks de sécurité lesquels, s'ils sont légitimes, se doivent d'entrer dans le cadre de la législation européenne. Celle-ci, en effet, impose la libre circulation des biens à l'intérieur de l'Union Européenne et donc limite le stockage au strict besoin d'un membre pour ne pas en priver un autre. La seconde est celle de la relocalisation à l'intérieur de l'Union Européenne des chaînes de production des médicaments qui lui sont indispensables.

L'Académie nationale de médecine propose différents niveaux d'intervention. Le premier est, en complément de celui des MITM, de relever et d'étudier le statut des médicaments essentiels et sans alternative au plan thérapeutique et qui sont les plus exposés au risque de pénurie. Le second est de constituer des stocks de matières premières (ou de principes actifs) composants des médicaments critiques : on y voit comme avantages, la possibilité de fabriquer en urgence une forme pharmaceutique manquante (une préparation pédiatrique par exemple alors que d'autres sont disponibles), tout en respectant la législation européenne- ce n'est pas un médicament mais un moyen d'en faire - et une excellente façon de faire appel au tissu industriel français, en particulier à ses chimistes et à ses façonniers tout à fait capables de fabriquer les médicaments manquants. On peut imaginer qu'à l'intérieur de l'Union Européenne, un certain partage prévisionnel des tâches puisse couvrir les besoins de tous ses membres. La conclusion de ce rapport est claire, il est et sera difficile à chaque Etat membre de l'Union Européenne de résoudre seul le problème national de ses propres pénuries car la tâche est trop lourde et les investissements très importants. D'où la troisième proposition : seules des décisions européennes coordonnées pourront résoudre le problème globalement. Des décisions politiques en ce sens sont annoncées, elles seront à appliquer.

Mots-clés : pénuries de médicaments, médicaments essentiels, médicaments princeps et génériques, stocks de sécurité, indépendance nationale.

Summary Drug shortages, safety stocks, national independence and European Union legislation

Reported regularly for several years, the lack of prescription drugs has increased for two main reasons, global demand is increasing steadily, by about 13% per year and punctually by the Covid-19 pandemic which has multiplied the needs. But we no longer manufacture our medicines, national production covers only 6% of our needs, the European Union adds 3%, we import the needed rest under conditions that are uncertain and difficult to manage. Tensions or even supply disruptions affect a particular category of drugs, they are old (called mature), exploited beyond their time of exclusivity (patent expired), strong prescription in their initial form, the princeps, but also widely copied in the form of generics. Their manufacturing prices are low, only a few industrialists, sometimes only one, manufacture them at a lower cost for the whole world in countries where their production volume is profitable, mainly in China and India. This production is done on a just-in-time basis, the market is competitive. The purchase from the producer depends on the final selling price to the patient, for us to the health insurance. Our prices are low which makes our supply more difficult compared to other countries, especially in the European Union where dispensation prices are higher. Their manufacture is complex. It is carried out from several stages often delocalized before the final step. Each of them is strictly supervised, subject to well-defined procedures, the whole is fragile, difficult to control and therefore vulnerable. The problem is to obtain a regular, sustainable, and sufficient supply of the drugs we need. What are these drugs? A first regulatory list groups drugs of major therapeutic interest (MITM): it is indicative but long, too long, about 6000 drugs, to be usable. It must be restricted hence a selection from it, of critical drugs chosen because they are medically essential and that the robustness (or not) of their supply must be evaluated. This list is currently being prepared. Forecasting and anticipating a possible lack of availability suggests immediate and long-term interventions. The first is to set up safety stocks but, if they are legitimate, they must fall within the framework of European legislation, which imposes the free movement of goods within the Union and thus limits storage to the strict need of one member so as not to deprive another. The second is the relocation within the European Union of the production chains of the medicines that are essential to it. The National Academy of Medicine proposes different levels of intervention. The first is, in addition to that of the MITM, to identify and study the status of essential medicines without therapeutic alternatives and which are most exposed to the risk of shortage. The second is to build up stocks of raw materials (or active ingredients) components of critical drugs: there are several advantages, the possibility of urgently manufacturing a missing pharmaceutical form, a pediatric preparation for example while others are available, compliance with European legislation, it is not a drug but a way to make it and an excellent way to appeal to the French industrial fabric, especially to its chemists and contractors quite capable of making the missing drugs. It is conceivable that, within the European Union, a certain provisional division of tasks could cover the needs of all its members. The conclusion of this report is clear, it is and will be difficult for each Member State of the European Union to solve alone the national problem of its own shortages because the task is too heavy and the investments very important. Hence, the third proposal only

coordinated European decisions can solve the problem as a whole. Political decisions in this direction are announced, they are to be implemented.

Keywords: drug shortages, essential medicines, princeps and generic medicines, safety stocks, national independence.

1. Le constat de pénurie et ses origines

La longue période de pandémie Covid-19 et la survenue de variants du virus SARS-CoV-2 ont multiplié l'activité de soins et provoqué un besoin accru des moyens de traitement, que ce soient des médicaments, des dispositifs médicaux ou des tests de diagnostic biologique qui leur sont nécessairement associés. La réponse sanitaire, quoique nette, n'a pu que partiellement compenser la demande nouvelle. Des tensions d'approvisionnement voire des ruptures de disponibilité de médicaments se développent et s'aggravent compromettant la qualité des soins. Cette pénurie frappe des médicaments de prescription courante, princeps et génériques, largement utilisés non seulement en médecine générale mais aussi en médecine spécialisée, dans les maladies chroniques et en chirurgie.

Parmi les exemples les plus récents de ces défauts d'approvisionnement, les plus cités sont l'amoxicilline et le paracétamol principalement dans leurs présentations pédiatriques (amoxicilline injectable, association orale à l'acide clavulanique). Pour le premier, la demande a explosé, elle n'avait pas été anticipée et la fabrication de la molécule portant l'activité pharmacologique - le principe actif - n'a pas suivi. Pour le second, c'est parce que la demande est trop faible (moins d'enfants à traiter) et que l'exploitation de la forme pédiatrique n'est pas rentable. Il y a là deux types de pénuries : soit un manque de principe actif, un produit chimique de synthèse, soit un manque de produit fini, une forme pharmaceutique adaptée à une période de vie déterminée.

L'activité chirurgicale souffre aussi d'une pénurie de curare et d'anesthésiques généraux. Il s'agit de produits finis, de médicaments proprement dits. La demande a augmenté, voire explosé lors de la pandémie, les stocks n'ont pas suffi et n'ont pu être reconstitués à cause d'arrêts de fabrication dus à la pandémie ayant affecté les personnels requis. Caractéristique commune à tous ces médicaments : leur fabrication se fait à flux tendu, les fabricants n'ont pratiquement pas de stocks.

Néanmoins, ce problème n'est ni nouveau, ni spécifique à la France (elle y connaît cependant une acuité particulière). Il est mondial, comme l'a été la pandémie qui l'a amplifié. Il s'aggrave, car la demande de médicaments augmente régulièrement d'année en année (13%), principalement par une demande accrue des pays émergents. Tous les membres de l'UE connaissent ces difficultés à des degrés divers, elles sont confirmées aux USA par la FDA. Le Parlement européen a identifié les pénuries de médicament comme « *un problème majeur de santé publique* ». Dans notre pays, les signalements de risque et/ou de rupture d'approvisionnement augmentent, passant de 871 en 2018 à 2200 en 2020, 2160 en 2021, 2378 en 2022, plus de 3500 en 2023 (Source ANSM, Mai 2023). Ils touchent des molécules manquantes de façon récurrente mais aussi de nouvelles molécules.

2. Objectifs du rapport

L'objectif principal est de contribuer à restaurer le plein accès aux médicaments de la population française en proposant un approvisionnement régulier et fiable à partir de sources pérennes. Il se décline en plusieurs volets, prospectifs, immédiats et à terme : identifier les médicaments indispensables, sécuriser autant que faire se peut leur fourniture, prévoir les tensions d'approvisionnement et proposer des solutions alternatives en cas de rupture de stock. Il suggère des modalités de constitution de stocks provisionnels et leurs quotas, compatibles avec les lois de libre circulation des biens à l'intérieur de l'Union Européenne. Il souligne la nécessaire indépendance nationale du libre accès aux médicaments qui se doit de rester compatible avec la législation européenne attendue.

3. Méthodologie adoptée

Elle a utilisé plusieurs sources : les signalements des tensions et des ruptures d'approvisionnement de médicaments rapportés par l'ANSM, les statistiques afférentes et les différents rapports analysant ce problème, les solutions déjà proposées ainsi que le cadre législatif européen dans lequel doit s'insérer la politique nationale. Des représentants des différentes parties prenantes ont été auditionnés ou consultés : DGS et ANSM, LEEM et SICOS, HERA, Assurance maladie, FEAM (par délégation), CNOM, l'intersyndicale des praticiens hospitaliers de l'AP-HP, une association de patients, la Commission 2 et le Comité d'éthique de l'Académie de Médecine, l'Académie nationale de Pharmacie (annexe 1). Les principaux rapports consultés sont rassemblés dans l'annexe 3, les abréviations utilisées dans l'annexe 2.

4. Etat actuel des ruptures d'approvisionnement et des pénuries de médicament

4.1. Les médicaments manquants

Le tableau 1 montre un relevé ponctuel de quelques médicaments en rupture de stock. Les deux causes principales apparaissent : soit le principe actif manque, soit le produit fini (le médicament) manque. Lorsque le médicament se présente sous plusieurs formes de prescription, seule l'une d'entre elles peut manquer. Ce sont surtout les solutions injectables manquantes qui posent les problèmes les plus aigus, elles représentent 60% des ruptures de stock dans les hôpitaux, services d'urgence, anesthésie, réanimation. Ce sont aussi les formes pharmaceutiques ciblées sur un âge de la vie : les formes pédiatriques (marché trop étroit), et gériatriques (dosages spécifiques différents de ceux de l'adulte jeune).

Lorsque l'on observe leur statut administratif actuel, tous ces médicaments sont anciens, dits *matures*, c'est-à-dire exploités au-delà de leur temps d'exploitation exclusive (au-delà du temps de protection par un brevet), de grande diffusion, pour la plupart (mais pas tous) copiés en génériques et de faible valeur ajoutée. Leurs prix bas expliquent leur fabrication dans des pays à moindre coût. Dans un marché mondial très compétitif, tenu parfois par un seul fournisseur pour le monde entier (cas des glucocorticoïdes), on conçoit que leur prix d'achat au fabricant par l'exploitant conditionne celui de leur vente ultérieure. Le fabricant obtient les

prix les plus élevés là où les prix de vente de l'exploitant sont les plus élevés : la France compte parmi les prix les plus bas du marché, ce qui limite ses acquisitions et constitue un handicap supplémentaire par rapport à des pays où les prix sont plus élevés.

La qualité de production peut en pâtir. L'administration américaine a constaté par exemple que, parmi les fournisseurs de ses médicaments anciens exploités au-delà de leurs brevets, les plus fiables en termes de qualité de fabrication et de gestion de stock sont aussi ceux dont les coûts sont les plus élevés. Pourtant, les normes de qualité sont sévères pour tous.

En dehors de la rentabilité ou non d'une production, la fabrication de ces médicaments, comme de tout médicament, est complexe car réalisée en multiples étapes, confiées en général à des sous-traitants différents et éloignés les uns des autres. Plusieurs chaînes de production sont nécessaires (tableau 2), leurs procédures sont très réglementées et encadrées. La production est délocalisée, mondialisée pour des questions de coût. L'ensemble est fragile : dès qu'un maillon cède, la production s'arrête. De même, la multiplication des intervenants montre la difficulté d'envisager un retour de toutes ces étapes sur le sol national. Enfin, le produit final est confié à un ou plusieurs exploitants (titulaires de l'AMM) qui vont le commercialiser. Selon le code des marchés publics hospitaliers, l'attribution d'un marché à un seul exploitant se fait selon la règle habituelle de l'appel d'offres, qui ne sélectionne qu'un seul contractant et qu'un seul prix. L'approvisionnement n'a alors qu'une seule source, ce qui peut être une cause de fragilité.

4.2. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les difficultés de sélectionner une liste exploitable

C'est à l'initiative des exploitants et à la demande de l'ANSM qu'ont été recensés les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Ils sont définis réglementairement (voir infra). Chaque exploitant doit désigner les MITM qu'il utilise. Charge à lui d'en assurer l'approvisionnement. C'est dans ce cadre réglementaire que doit se situer une sélection d'un nombre limité de médicaments. La tâche est difficile car il y a en France environ 2800 principes actifs et de 15 à 20000 spécialités et probablement autant dans les autres pays. L'idée est donc d'obtenir une liste courte de médicaments essentiels. Plusieurs listes ont été proposées par l'OMS (1), la FDA (2) et l'ANSM (3). On y trouve les médicaments indispensables de chaque classe pharmaco-thérapeutique. Ils sont répertoriés par leur DCI, leurs voies d'administration et la composition de chaque forme pharmaceutique disponible. La liste proposée par l'OMS inclut 558 médicaments, celle de la FDA, 226. Associant différents contributeurs, ces listes sont probablement exhaustives mais difficilement utilisables car elles regroupent pratiquement tous les médicaments actuellement disponibles. S'ils sont à retenir (ils ont reçu une AMM), la liste proposée est longue, trop longue et, de ce fait, inutilisable telle quelle pour une sélection utile.

Une liste de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur a donc été établie par l'ANSM (4). Elle inclut, pour chaque substance active, les différentes spécialités correspondantes (différents dosages et formes pharmaceutiques) incluant toutes les spécialités des médicaments génériques. Raison pour laquelle, cette liste officielle des MITM comporte autour de 6000 médicaments

Chaque industriel est responsable, dans le cadre de la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM, de qualifier ses propres produits avec les obligations associées à cette qualification.

Il apparaît nécessaire d'isoler, au sein de cette liste exhaustive des MITM, les produits qui sont indispensables au plan thérapeutique et non remplaçables, c'est-à-dire sans équivalents thérapeutiques disponibles, et de leur associer un score de risque de pénurie afin de prioriser les actions de prévention des ruptures d'approvisionnements de ces médicaments essentiels. C'est l'objectif de la première proposition de l'Académie nationale de médecine. Elle suggère la constitution d'une base de données commune à l'ANSM, la DGS et la DGE, structurée et regroupant l'ensemble des informations médicales et industrielles (comme préconisé dans le rapport de Jacques Biot, annexe 3, 6). La première démarche, thérapeutique, a été initiée par la DGS en collaboration avec les sociétés savantes des différentes spécialités médicales. Il faut noter que cette sélection des médicaments indispensables et irremplaçables n'est pas facile à établir. Le rapport de Dominique Giorgi (5) proposait deux questions aux thérapeutes pour les identifier :

Considérez-vous, au regard de la nature de la maladie ou de l'atteinte, que l'administration appropriée de ce médicament est de nature à court terme à garantir la survie du patient ou, en cas de non-administration, représenterait pour lui une grave perte de chance ?

En cas d'indisponibilité, dans votre pratique, ce produit peut-il être substitué temporairement par un autre sans conséquence possible sur la survie du patient, ou conséquence grave sur son pronostic ?

En fait, dans de nombreux cas, ce sont les classes pharmaco-thérapeutiques qui sont indispensables et irremplaçables : il convient donc qu'au moins un médicament soit disponible au sein de chacune de ces classes pharmaco-thérapeutiques indispensables : par exemple un médicament de la classe des anticoagulants à action directe, ou bien une fluoroquinolone. Cependant, au sein d'une même classe thérapeutique ou de classes pharmaco-thérapeutiques proches, les contre-indications d'utilisation de certains médicaments chez certains patients imposent que plusieurs médicaments y soient. De même, certains médicaments peuvent avoir des indications thérapeutiques autres, particulières, que n'ont pas les autres médicaments de cette même classe. Il importe donc d'examiner, cas par cas, les médicaments à retenir.

Cette première démarche de détermination d'une liste de médicaments indispensables est donc actuellement en cours d'élaboration par la DGS en collaboration avec les sociétés savantes des différentes spécialités médicales. La méthodologie est basée principalement sur le recoupement d'avis d'experts. Elle se heurte aux habitudes thérapeutiques qui varient entre les différentes équipes. Telle que publiée par le Ministère le 13 juin 2023 (cf. lien en fin de document), la liste des médicaments est une liste de substances actives (DCI) mais ne tient pas compte des différentes formes pharmaceutiques, ce qui la rend insuffisamment informative (cf. recommandation 1).

La deuxième démarche consiste à établir un score de risque de pénurie pour chaque médicament, en fonction des données fournies par les industriels. Ceux-ci doivent fournir à l'ANSM un rapport annuel actualisé des informations concernant les risques associés aux différents fournisseurs et étapes de la fabrication de leurs médicaments. Mais ces informations, transmises par les industriels à l'ANSM, ne le sont pas sous une forme structurée, directement utilisable pour établir un score de risque de pénurie.

L'établissement d'un tel score de risque de pénurie a été proposé par D. Giorgi. Il est basé en particulier sur le nombre de fournisseurs et sur leurs localisations. Il va de 0 à 20 avec un score de risque de pénurie plus élevé avec les faibles niveaux de score. Cependant, si le principe d'un tel score est très pertinent dans son principe, il doit inclure l'historique des épisodes de tensions ou rupture d'approvisionnement pour un médicament donné. Ce paramètre devrait donc être introduit dans le calcul d'un tel score actuellement effectué par la DGE. Il faut aussi lui associer le risque de pénurie des matières premières intervenant dans sa chaîne de fabrication et pas uniquement celui des substances actives et produits finis. Les informations mises à la disposition de la DGE ne lui permettent pas pour l'instant une telle analyse sur les matières premières. Enfin, le score de risque de pénurie devrait tenir compte de la disponibilité des médicaments génériques correspondant au même princeps (cf recommandation 1).

La détermination des médicaments indispensables et à haut risque de pénurie au sein d'une telle base de données, permettrait de mieux anticiper les situations de ruptures d'approvisionnement pour ces médicaments et de prendre les mesures pour les prévenir (relocalisation d'usines de fabrication des substances actives ainsi que des matières premières).

- Une démarche dans ce sens est actuellement entreprise au niveau européen par la commission européenne et l'agence européenne du médicament, et fait l'objet de points décrits dans le nouveau règlement pharmaceutique européen en cours de validation.

Dispositions prises et envisagées par la commission européenne et l'EMA concernant la gestion et l'anticipation des pénuries de médicaments

La commission européenne en lien avec l'EMA et en prévision du nouveau règlement pharmaceutique européen- a pris un certain nombre de dispositions concernant la gestion et l'anticipation des pénuries de médicaments. Deux nouvelles structures ont été mises en place pour traiter le sujet des pénuries de médicaments au sein de l'Union européenne par l'EMA : un comité de pilotage (le Medicine Shortage Steering Group, MSSG), et un groupe de travail, le SPOC WP (comportant des représentants des agences nationales).

L'EMA avec le MSSG et le Single Point of Contact Working Party (SPOC working party) devraient établir deux listes de médicaments (cf. articles 123 et 138 du règlement en particulier) : l'une concernant les médicaments associés à une tension / rupture d'approvisionnement (critical shortage) et l'autre correspondant aux « critical medicinal products » pour lesquels une garantie d'approvisionnement doit être apportée. Ces médicaments critiques sont définis (article 137) par les critères de : « continuity of care, provision of quality health care and high level of public health protection ». Ces critères sont

cependant peu précis et très larges. Les méthodologies d'établissement de ces listes devraient être publiées par l'EMA.

Le SPOC WP intervient principalement actuellement dans la préparation des crises et la gestion de celles-ci. Elle intervient uniquement dans le cadre d'événements majeurs ou d'urgences de santé publique (les termes sont définis dans le règlement). Dans ces cas-là, le SPOC WP propose une liste des médicaments critiques adaptés à chaque événement majeur ou urgence de santé publique. Cette liste est validée par le MSSG et publiée sur le site de l'EMA. Depuis que le règlement est en place, seules deux urgences de santé publique (et donc deux listes) ont été définies : Monkeypox et Covid, et aucun événement majeur.

5. L'urgence sanitaire, une réponse européenne

L'UE s'est dotée d'une structure de réponse rapide à une urgence sanitaire, *le Health Emergency Responsiveness and Response Authority* ou HERA. L'intervention inclut les moyens de traitement nécessaires : médicaments, dispositifs médicaux et de diagnostic. Calquée sur le modèle américain, elle a sélectionné les médicaments adaptés à l'anesthésie-réanimation et aux urgences cardio-vasculaires pour répondre aux nécessités de prise en charge des patients atteints lors de la pandémie (7).

5.1. Les stocks de sécurité

L'article R5124-49-1 du CSP définit la rupture d'approvisionnement. Elle est constatée lorsqu'un médicament ne peut être dispensé à un patient dans un délai de 72 heures. Elle peut être imputable à une rupture de stock définie comme « *l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament* ». L'ANSM doit en être prévenue, des organisations d'urgence sont activées. Les exploitants doivent pallier la rupture mais également l'anticiper.

L'article R5214-4 définit le stock de sécurité par : « *le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de la couverture des besoins ... calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles* »

Pour tout MITM, le stock doit assurer au moins deux mois de couverture des besoins. Le Directeur général de l'ANSM peut décider de diminuer l'importance du stock à la demande de l'exploitant si le médicament ne s'y prête pas (conservation limitée, produits d'origine humaine, saisonnalité des besoins). Les plans de gestion peuvent prévoir d'autres sites de fabrication de matières premières et de spécialités.

Pour les autres médicaments, un stock d'une semaine est suffisant, il peut être porté à un mois. Ces mesures sont spécifiques à la France mais d'autres pays de l'UE connaissent les mêmes difficultés et ont pris des décisions analogues compte-tenu de leurs besoins nationaux.

En cas de rupture de stock, les ventes de médicaments en ligne et les exportations sont interdites.

5.2. Les obligations européennes

Le problème est de savoir dans quelle mesure ces protocoles nationaux de sauvegarde sont compatibles avec la législation européenne qui oblige à la libre circulation des marchandises et à la concurrence. Au plan juridique, l'analyse de la situation a été faite par l'un d'entre nous, le lecteur pourra s'y référer (8).

Brièvement, la position nationale est basée sur un impératif de santé publique : la permanence des soins des patients, donc de l'accès sans réserve aux médicaments prescrits. Devant les pénuries successives et mal maîtrisées et le risque de rupture d'approvisionnement, le choix d'anticiper le risque, de faire des stocks de sécurité et de les imposer aux fournisseurs est parfaitement logique. Les décisions successives du Directeur Général de l'ANSM vont dans ce sens. A savoir : la création d'une liste de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et, dans cette liste, le repérage des médicaments critiques, leurs provenances et l'obligation pour les exploitants de faire face au risque par des stocks calculés sur les volumes de médicament consommé (hors épidémie). Il s'y ajoute, pour l'exploitant, l'obligation d'indiquer les médicaments de substitution éventuels et les moyens de se les procurer.

L'administration a revu à la hausse le nombre de médicaments critiques et les quantités stockées, différenciées selon les substances : le stock de sécurité a été augmenté à quatre mois pour 422 spécialités sur environ 6000 MITM et réduit à deux mois pour 98 autres.

L'administration française a-t-elle outrepassé les stricts besoins de santé publique nationale et ainsi entravé la libre circulation des médicaments et la concurrence ?

Différents arrêts de la Cour de Justice européenne reconnaissent la nécessité d'établir des stocks nationaux (article 81 de la directive 2001/83/CE) tout en dénonçant des stocks, selon elle, trop importants. En fait, la Cour de Justice européenne exprime une crainte, celle de voir détourner une décision légitime en une entrave à la libre circulation et à la concurrence.

Il est regrettable qu'aucune décision politique concertée européenne ne soit appliquée actuellement pour prévenir les pénuries de médicaments.

6. Les points de vue des parties contractantes et prenantes

6.1. Patients et prescripteurs

La pénurie d'un médicament est constatée lorsqu'il n'est pas dispensé 72 heures après la présentation de l'ordonnance. Les pénuries ne sont le plus souvent pas prévues, mais constatées que ce soit par les patients ou par les professionnels de santé, médecins et pharmaciens. Elles sont mal vécues par les premiers qui doivent arrêter un traitement satisfaisant, parfois changer pour un médicament de présentation différente, et parfois de posologie (changement de nombre d'unités de prise si le nouveau dosage est différent). Souvent cet ajustement suscite un doute pas forcément justifié mais réel. Ce changement de

prescription est particulièrement fâcheux en cas de traitement chronique. A cela, il faut ajouter les difficultés liées à la triple épidémie hivernale, bronchiolite, grippe et Covid-19 qui n'ont fait qu'aggraver les problèmes rencontrés par nos collègues.

Les problèmes rencontrés par les pharmaciens sont rapportés dans le « livre blanc des médicaments » de l'Académie nationale de pharmacie (9).

Le prescripteur, qu'il soit à l'hôpital ou en ville, est confronté à un manque récurrent d'information : quels sont les médicaments manquants ? quels sont ceux qui vont manquer, malgré des alertes des autorités sanitaires ? (voir infra). Il est aussi confronté aux appels de patients à qui le pharmacien n'a pu délivrer les médicaments prescrits. Il s'ensuit l'obligation de modifier la prescription en renseignant les produits de substitution, s'ils existent et s'ils sont disponibles. Perte de temps, mise en doute de l'efficacité par les patients sont fréquemment rapportées (10).

Beaucoup de patients souffrent des pénuries de médicaments. Interrogés par l'association France Assos Santé, un patient sur 4 déclarait avoir été confronté à un manque de médicament en 2018. Depuis, c'est un patient sur trois (2020) et de nouveaux médicaments manquent (11). Tous réclament le retour à la normale de la disponibilité de leurs médicaments et insistent sur l'importance d'une information coordonnée, préventive des prescripteurs, des dispensateurs et des patients.

Dans ce but, le Conseil de l'Ordre des Médecins a saisi l'Association Médicale Mondiale (12) pour prendre une position commune. Il a d'autre part, à la demande de la DGS, participé à la co-construction d'une feuille de route « Pénurie de médicaments » qui demande aussi une liste de médicaments critiques (voir plus haut), un plan de préparation des épidémies hivernales et un plan blanc Médicaments, avec une actualisation permanente. Enfin, le Conseil demande une information automatique de tous les prescripteurs pour toutes les tensions d'approvisionnement et évidemment des pénuries.

6.2. Personnels de santé hospitaliers

On recueille les mêmes doléances que précédemment auprès des personnels hospitaliers. Les médecins ont des difficultés spécifiques partagées avec les pharmaciens. On a déjà cité la pénurie de préparations de solutions injectables, formes majoritairement utilisées en réanimation. La première demande est la connaissance à l'avance et en temps réel de l'état des stocks de l'établissement : elle conditionne ou non la possibilité d'intervention. Il est souhaité aussi une solidarité entre établissements permettant éventuellement, si d'autres stocks sont connus et approvisionnés, de pallier une pénurie locale en passant par les GHT et les CHU locaux.

L'exemple des curares est emblématique de la nécessité d'une information prévisionnelle : lors des premières phases d'épidémie de Covid-19, la consommation de curares a été multipliée par 10 et il a été nécessaire de les administrer plus longtemps. Les stocks n'ont pas suffi malgré les efforts des pharmaciens. Fallait-il prévoir une accélération des fabrications ? L'accent est mis aussi sur les possibilités de substitution, lesquelles dépendent du contexte

pathologique. D'où l'idée de prévoir des tables d'équivalence thérapeutique en fonction d'états pathologiques précis. Enfin, certains médicaments sont actuellement irremplaçables tel le propofol en anesthésie : des mesures particulières (renforcement) sont à prévoir. (13)

6.3. Positions et propositions des industriels

Quelques chiffres précisent la situation actuelle du marché du médicament. « Le cap des 3500 molécules en rupture de stock a été dépassé (2022) », toutes les classes pharmacologiques sont concernées, plus particulièrement les anti-infectieux, les anticancéreux, les médicaments cardio-vasculaires et neuropsychiatriques. La demande mondiale augmente de 6% par an « l'outil de production ne peut pas suivre » ; 80% de l'insuline et 60% de paracétamol qui nous sont nécessaires sont produits en Asie, 35 molécules oncologiques sont fabriquées par trois industriels chinois. Les coûts de production ont augmenté de 25 à 30%, les flacons de verre ont fait défaut. Les prix de vente des médicaments en France sont parmi les plus bas d'Europe, 33% moins chers qu'en Allemagne, 18% moins chers qu'en Italie. « Alors que la demande européenne ne cesse de croître, cela n'incite pas les industriels à approvisionner le marché français »(14).

Face à ces constats, différentes mesures administratives ont été prises : un comité de pilotage interministériel, créé début février 2023, doit dessiner une nouvelle feuille de route pour assurer la prévention et la gestion des pénuries. Un moratoire sur les baisses des prix des génériques (mais pas des princeps) a également été décidé. Une liste de médicaments essentiels « stratégiques pour la santé de nos concitoyens » doit être rapidement publiée, elle devrait sélectionner environ 200 à 300 médicaments et inclure la plupart sinon tous les médicaments matures en tension d'approvisionnement voire manquants.

L'accès aux médicaments matures (cf. supra) pose plusieurs problèmes particuliers. Leurs prix de vente sont bas et sont diminués régulièrement alors que leurs coûts de production augmentent et que leurs volumes d'exploitation sont bas. Ils appartiennent à de grands groupes (les *Big Pharma*) qui préfèrent investir dans des molécules plus rentables et qui donc vont progressivement les abandonner pour développer d'autres produits, dits produits d'innovation. Mais les produits matures sont indispensables en termes de santé publique et non remplaçables par ces nouveaux produits qui ont d'autres indications et ne peuvent leur être substitués. La logique veut donc que les fabrications des produits matures ne s'arrêtent pas. La proposition qui est faite par des laboratoires plus petits, de taille intermédiaire (ETI), est de reprendre leurs exploitations dans des conditions moins coûteuses, en particulier avec une information limitée aux seuls prescripteurs, avec des garanties contractuelles de prix raisonnables et de volume de vente suffisant et garanti. Une procédure simplifiée peut en accélérer l'exécution : ces médicaments matures sont des princeps, l'ampliation de leurs AMM à un autre exploitant semble la voie la plus simple. N'étant pas des génériques, c'est-à-dire étant identiques au médicament princeps, seul le dossier pharmaceutique peut être demandé.

L'autre difficulté de développement des médicaments matures tient dans la différence importante entre leurs prix fournis à l'hôpital et ceux dispensés en ville. Les premiers résultent de négociations portant sur de grands volumes d'achat, ce qui permet de fortes

remises que n'ont pas les répartiteurs de médicaments en ville. Il nous a été rapporté des cas de patients qui, pour bénéficier d'un traitement antibiotique par voie injectable, n'avait qu'une solution : l'hospitalisation, car là le médicament était disponible. Sachant le coût d'une journée d'hospitalisation, il devrait être possible de faire mieux et moins cher. Cette disparité de prix est préjudiciable à la pharmacie et à la médecine libérales. Elle pourrait être résolue par la création de centrales d'achat nationales ou par des réajustements de prix.

Les prix des médicaments matures non génériqués sont l'objet d'une négociation particulière. Ils ne sont pas inclus dans la répartition budgétaire globale de l'assurance maladie qui, curieusement, ne concerne que les médicaments d'innovation, les génériques et les médicaments orphelins. Une simplification administrative serait d'y ajouter ces médicaments afin d'harmoniser les prix, ce qui serait rationnel, augmenterait les conditions d'exploitation, permettrait de gagner du temps et un meilleur accès aux médicaments matures.

Au total, il apparaît que la fixation des prix et donc des remboursements des différents types de médicaments (innovants, génériques, orphelins, matures) n'est pas rationnelle car décidée selon des critères différents et par des autorités dont les objectifs sont différents. Des décisions utiles ne peuvent être prises rapidement en cas de crise (type pandémie) car elles demandent l'intervention et l'accord de différents intermédiaires dont les objectifs ne coïncident pas forcément. Une simplification s'impose, à savoir la création d'une structure décisionnelle unique, le guichet unique, qui prendrait en compte tous les éléments médicaux, économiques et sociaux des médicaments nécessaires et qui réaliserait les arbitrages financiers indispensables en y incluant les médicaments matures.

Relocaliser en France les productions indispensables, rapatrier en Europe celles que nous ne pouvons pas réaliser, relèvent du bon sens et participeraient au retour de notre indépendance sanitaire. Elle permettrait de prévenir les pénuries liées, pendant une durée plus ou moins longue, à l'arrêt des échanges avec les pays qui fabriquent les matières premières. Elle est plébiscitée par tous les industriels rencontrés. Elle n'est possible que si elle est décidée au plan politique. Elle n'est applicable que si un certain nombre de conditions positives normatives sont réunies : terrain d'implantation, études préalables de faisabilité, conditions fiscales intéressantes et environnement technologique adéquat. Le tissu industriel national existant peut répondre à cet engagement, il en a les moyens et devrait pouvoir s'intégrer dans un réseau européen solidaire qui rendrait l'Europe du médicament indépendante.

7. Mesures administratives prises en France et en Europe

Mesures administratives prises en France.

Différentes organisations professionnelles, industrielles, administratives, politiques, pharmaceutiques et médicales avaient déjà attiré l'attention sur les pénuries patentes et à venir. Les réponses ont été les suivantes :

La loi N°2016-41 de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 a préconisé les dispositions suivantes (inscrites dans le CSP) pour repérer les médicaments essentiels et les conditions de leur approvisionnement

- **L'identification de ces médicaments** ou des classes de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), article L.5111-4 du CSP
« Les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court et moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité du potentiel évolutif de la maladie. »

La liste des MITM telle qu'élaborée par l'ANSM à partir des déclarations des laboratoires pharmaceutiques a abouti à une liste d'environ 6000 médicaments (spécialités pharmaceutiques) comportant les différentes formes pharmaceutiques et les médicaments génériques.

Une telle liste s'avère insuffisamment sélective pour entreprendre une gestion priorisée des pénuries

En juin 2023, la DGS a publié une liste de 450 substances actives (DCI) considérées par les sociétés savantes comme essentielles au plan thérapeutique. Cette liste est incomplète car certaines spécialités médicales sont encore manquantes et peu sélective. Par exemple plusieurs statines, plusieurs IPP sont listés, alors qu'au plan thérapeutique, les statines et les IPP peuvent être considérés comme interchangeables dans la plupart des cas. Le raisonnement du caractère essentiel d'un médicament doit ainsi se faire au niveau de sa classe pharmaco-thérapeutique (niveau 4 de la classe ATC de l'OMS). De plus, cette liste ne comporte pas le détail des différentes spécialités pharmaceutiques (avec les différentes formes pharmaceutiques) associées à chaque substance active.

Surtout, il faudra donc la compléter (cf. proposition 1) pour associer à chaque médicament considéré comme essentiel, le score de risque de pénurie dont le principe a été proposé dans le rapport Giorgi. La méthodologie d'établissement d'un tel score, reste à établir par la DGE et les industriels, pour prendre en compte l'historique des ruptures d'approvisionnement, la localisation et le nombre des sites de production des matières premières, des intermédiaires de synthèse et des produits finis. Une approche d'analyse des paramètres du score de risque de pénurie a été réalisée par le SICOS sur une sélection de médicaments (ceux que l'on retrouve d'ailleurs dans la liste des médicaments dits « cœur » de la DGE).

La combinaison des deux critères d'indispensabilité au plan thérapeutique et de risque de pénurie permettra de disposer d'une cartographie des médicaments « critiques », c'est-à-dire les plus à risque de pénurie parmi les médicaments essentiels au plan thérapeutique. On pourra ensuite en déduire les préconisations les plus adaptées de relocalisation de fabrication industrielle.

Suite aux pénuries observées pendant et après la pandémie COVID, une sélection d'une cinquantaine de médicaments (considérés comme essentiels) qui se sont retrouvés en situation de pénurie a été effectuée par les ministères (Santé, DGE), afin de promouvoir la relocalisation et/ou l'extension de leur fabrication en France (cf communiqué de presse de la DGE). Ce sont les médicaments « cœur » de la DGE !

Ces médicaments sont par exemple l'amoxicilline, le paracétamol, la morphine, le fentanyl, le clonazepam, le rocuronium, l'adrénaline, la méthyl-prednisolone, l'oxaliplatine etc...

- **Des mesures de lutte contre les ruptures d'approvisionnement** comprenant pour les titulaires d'AMM ou les exploitants de certains MITM, obligation de mise en œuvre de plans de gestion de pénuries afin « *de prévenir et de pallier toute rupture de stock* »
- **Des obligations renforcées d'identification et de mise en œuvre de solutions alternatives** pour les exploitants de MITM lorsque ces médicaments sont en situation ou en risque de rupture.

La feuille de route ministérielle de 2019 observe que les mesures prises sont insuffisantes, les renforce et crée des stocks de sécurité nationaux :

« Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France »

« L'ANSM doit pouvoir enjoindre les laboratoires à prendre toutes les mesures nécessaires pour réduire et gérer les risques de tension d'approvisionnement. Ces mesures concerneront notamment le contingentement, la constitution de stocks et l'importation de spécialités alternatives y compris mises à disposition par des concurrents étrangers dès lors que ces laboratoires ne sont pas en capacité de répondre à leur obligation d'approvisionnement continu et approprié du marché français »

En l'absence de dispositif juridique européen encadrant les pénuries de médicament, un cadre juridique national a été mis en place imposant des stocks de sécurité dans la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020. Il relève (article 48) que les signalements de tensions d'approvisionnement d'MITM ont fortement augmenté, passant de 44 en 2008 à 1499 en 2019. Les classes thérapeutiques les plus concernées sont les anti-infectieux, antibiotiques et vaccins, les anticancéreux, les médicaments cardio-vasculaires et de neuro-psychiatrie. Le même article renforce la feuille de route de 2019 en instaurant **l'obligation d'un stock pour tous les médicaments, qui peut aller jusqu'à 4 mois sur décision du Directeur de l'ANSM** (pour 422 spécialités, Avril 2022). Cette décision nationale est critiquée par la communauté européenne qui y voit une possibilité d'entrave à la libre circulation des médicaments à l'intérieur de l'UE.

7.2. La réponse de l'UE, la gestion des pénuries par la commission Santé de l'EMA

Un groupe dédié aux pénuries de médicaments est opérationnel à l'intérieur de l'UE : le MedicineShortageSteering Group (MSSG) a été créé en juin 2022. Ses contacts avec les états membres sont confiés à une structure unique, le MedicineShorting Point Of Contact (SPOC) Working Party (15). Ses missions les plus importantes sont :

- identifier les cas de pénurie d'un médicament dans un état membre qui ne peuvent pas être résolus sans l'aide de l'UE (article 122).
- établir une liste de médicaments critiques en cours d'exploitation dans un état membre pour lesquels une action coordonnée de l'UE est nécessaire (article 123)

- développer une méthodologie commune d'identification des médicaments critiques incluant leur vulnérabilité de production avec les exploitants
- préciser les procédures et les critères pour établir et réviser la liste des médicaments critiques et les moyens et les méthodes de provision et de révision des recommandations du MSSG (article 130).

Parallèlement, l'EMA a publié un guide destiné aux industriels pour éviter ou limiter les pénuries (16)

8. Les enjeux éthiques liés à la pénurie de médicaments

Sur un plan éthique, il importe de prendre la mesure de la gravité des enjeux d'une pénurie de médicaments. Les conséquences humaines peuvent être dramatiques au vu de l'altération de la qualité de vie d'un nombre croissant de nos concitoyens, voire des décès évitables consécutifs à une rupture de prise en charge. Le déficit de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur constitue, à ce titre, une véritable rupture de notre contrat social fondé sur la mutualité des droits et devoirs de chaque citoyen. En effet, les membres de la collectivité cotisent leur vie durant pour assurer la sauvegarde du système d'assurance maladie, moyennant quoi la société leur garantit les moyens nécessaires à la préservation de leur santé. Garant du pacte social, l'Etat a le devoir d'intervenir dans la Cité pour permettre à chaque malade, quelle que soit sa situation économique et sociale, de recevoir des soins à hauteur de ses besoins.

La pénurie d'un médicament est donc un phénomène d'une gravité sans commune mesure avec la pénurie de pièces matérielles qui peuvent affecter la consommation des biens ordinaires. Elle constitue une véritable remise en cause des acquis de notre culture éthique et juridique ordonnée autour du principe de primauté de la personne. Sur le plan légal, dans la mesure où l'accès à la santé est un droit constitutionnel, le préjudice subi par les personnes privées des moyens de se soigner pose un problème qui se situe au plus haut degré de gravité sur l'échelle des normes juridiques. En effet, en vertu de l'article 1^{er} de la Déclaration des droits de l'Homme, « les êtres humains naissent libres et égaux en dignité et en droits ». Le respect de ces droits fondamentaux implique que la solidarité nationale assure les conditions propices à leur mise en œuvre effective (la santé au même titre que l'éducation, le logement, la nourriture ou la sécurité). Une personne dont la maladie n'est pas prise en charge de façon adaptée ne peut pas réellement jouir de sa liberté, développer ses potentialités et épanouir sa personnalité.

Sur un plan politique et social, le phénomène de la pénurie de médicaments met à l'épreuve notre système démocratique qui repose sur l'égalité des chances de réussite. En démocratie, les seules inégalités socio-économiques acceptables sont celles qui sont dues au talent ou au mérite. Sont inacceptables en revanche, les inégalités dues aux aléas de la naissance ou à l'état de santé des personnes. Dès lors, il incombe à tout Etat démocratique la responsabilité d'assurer un accès équitable aux ressources en santé qui constituent à la fois un bien public et une condition d'exercice du droit universel à l'égalité. C'est par la mise à disposition des biens de santé que chaque membre du corps social peut avoir sa chance d'accéder au statut socio-économique le plus adapté à son talent et à ses capacités.

Enfin sur un versant économique, le préjudice lié à la pénurie de médicaments est également caractérisé. En effet, la collectivité se prive de la richesse économique que pourrait produire ceux d'entre ses membres dont l'activité productive est entravée par la maladie. Dès lors, ce n'est pas seulement au titre de la protection des droits individuels mais également dans la perspective de l'intérêt commun que l'Etat doit intervenir, afin de permettre à chacun la possibilité d'accéder aux biens de santé dont il a besoin.

Cette responsabilité publique implique, lors de sa négociation avec l'entreprise exploitante, que l'opérateur adopte une « éthique de responsabilité », en assumant toutes les conséquences de ses choix. Ainsi, l'opérateur évitera de troquer le prix de médicaments usuels en contrepartie d'une transaction circonstancielle portant sur un produit onéreux. Nous savons en effet que les médicaments dont le prix est faible ne sont plus attractifs, ce qui entraîne des ruptures d'approvisionnement préjudiciables aux patients qui en sont dépendants. Une autre solution pourrait consister à fixer un prix-plancher pour que les médicaments demeurent suffisamment rentables et le marché attractif. Il s'agirait ainsi de réévaluer le prix de médicaments de façon à couvrir les coûts de fabrication de l'industriel.

9. Bilan, perspectives et propositions

Les pénuries de médicaments sont anciennes, elles progressent malgré les mesures prises. Le problème est profond, complexe et menace la qualité des soins. Il a de multiples causes, principalement économiques, sociales et industrielles dont les objectifs sont différents et pas facilement conciliables. Or, aujourd'hui (juin 2023), 3500 molécules sont en rupture de stock : il faut agir vite. Quelques pistes d'action semblent utiles et possibles, les unes immédiates, d'autres à moyen et long terme.

9.1. Des mesures immédiates

- Une première observation est que parmi ces MITM, certains n'ont qu'une AMM nationale. Ils ne sont donc commercialisés que dans leur pays d'origine. L'idée est d'étendre leur AMM aux autres pays de l'Union, élargissant ainsi le périmètre de leur diffusion à tous les membres pour compenser une rupture locale. Ce pourrait être une simple décision administrative, ces médicaments, matures, ayant fait leurs preuves d'efficacité et de bonne tolérance. Ce serait aussi l'occasion de recenser les médicaments disponibles dans chaque pays et, pourquoi pas, de créer une bourse d'échange à l'intérieur de l'Union. La modification technique nécessaire, est celle de l'étiquetage utilisant la seule DCI et de la notice d'emploi, de manière à rendre le médicament utilisable par tous. Il resterait cependant à régler, probablement à ajuster, le prix de vente s'il est différent de celui du pays d'origine.

- L'identification des pénuries présentes et probables doit permettre d'agir directement sur les pénuries. Pour chaque médicament critique, utilisant le score de criticité déjà décrit (voir p. 3), on peut mesurer la fragilité des conditions d'approvisionnement et proposer une marche à suivre. L'arbre de précision proposé (tableau 3) précise cette démarche. Elle utilise les informations suivantes, besoins habituels mesurés par les relevés de consommation, degrés de fragilité de l'approvisionnement, son (ou ses) origine(s) et les possibilités éventuelles de

substitution. Ce travail, en partie déjà fait, serait ciblé sur les seules molécules en souffrance et pourrait être complété par une étude prospective des pénuries possibles à venir. Elle s'inscrit en complément et en parallèle du travail de sélection des médicaments essentiels dans chaque classe pharmaco-thérapeutique des MITM

- L'information de tous les acteurs et la rendre automatique. Cette demande est unanime, tous les professionnels de santé, médecins, pharmaciens, infirmiers, industriels et patients réclament une meilleure information. Pour les personnels de santé, mais en particulier pour les prescripteurs, il est suggéré de la rendre la plus précoce possible, de l'assortir de prévisions de pénurie et de l'automatiser. L'initiative prise par l'ANSM, en partenariat avec le CNOM, du relais de l'information est saluée en souhaitant qu'elle devienne continue alors qu'elle est à date fixe actuellement. L'automatisation du cabinet du médecin est indispensable.

- Une certaine « frugalité » des prescriptions est également suggérée lorsqu'elle est possible. C'est dans cet esprit que la création de tables d'équivalents thérapeutiques a été proposée et serait très utile.

9.2. Des mesures à moyen terme

- Toujours en partant des listes de pénuries patentées et prévisibles, il est proposé d'identifier les pénuries de principe actif et de créer des stocks de sécurité nationaux de ces produits de base évidemment en France mais aussi dans les pays de l'UE. Il serait fait appel, en cas de besoin, à des façonniers locaux pour fabriquer les médicaments correspondants. Le tissu industriel français le permet, des contrats de fabrication occasionnelle seraient proposés. Cette option a plusieurs avantages : Il est plus simple de constituer un stock de principe actif que de ses différentes préparations ; le stock est immédiatement disponible pour fabriquer la préparation manquante ; la législation européenne ne devrait pas s'y opposer dans la mesure où ces stocks ne sont pas des biens de consommation et parce qu'ils peuvent servir à la communauté. Rappelons à cet égard, l'initiative prise par de nombreux pharmaciens d'officine qui ont fabriqué des gélules d'amoxicilline (entre autres médicaments) pendant l'épidémie de Covid-19. Ce rôle pourrait être confié à des pharmacies centrales, type des hôpitaux ou des armées. Il ne résout pas cependant l'accès à la matière première et au principe actif.

- Des sources d'approvisionnements diversifiés sont nécessaires. Cette option a deux volets, interne et externe. Les conditions actuelles d'appel d'offres et de sélection des fournisseurs n'en conservent qu'un pour un prix donné. On voit bien les limites de ce choix et la fragilité qui en résulte en cas de défaillance du candidat retenu. Modifier ces conditions d'attribution des marchés paraît nécessaire au plan national et bien plus lorsque les fournisseurs sont en dehors de l'UE ; plusieurs seraient sélectionnés.

9.3. La solution à terme, l'Europe du médicament

- Au plan national, il est clair qu'un réajustement des prix de certains médicaments s'impose pour rendre leur exploitation rentable. Celle-ci devrait pouvoir être faite en France.

- L'Europe, par la voie de l'UE, doit se doter d'une autonomie d'accès aux médicaments qui fut le cas pendant longtemps. Le récent projet de l'UE d'une nouvelle loi sur l'utilisation des médicaments à usage humain proposé par la commission santé est une bonne nouvelle. Elle fait suite à de multiples déclarations d'intention (tableau 4). Elle devrait préciser les objectifs européens des pays membres tout en respectant les politiques nationales et en proposant des mesures de complémentarité et de solidarité entre les membres. A terme, elle doit retrouver une autonomie totale.

- L'activité de l'HERA est limitée actuellement aux interventions d'urgence et propose une sélection de médicaments essentiels limitée à deux classes thérapeutiques. Elle pourrait être étendue à l'ensemble des classes pharmaco-thérapeutiques et devenir une nouvelle structure de choix et de réserve de médicaments essentiels, adaptée aux fonctionnements normaux (hors épidémie) des états membres de l'UE.

Recommandations

L'Académie nationale de médecine recommande :

- 1 La création d'une base de données unique (commune)informatisée et structurée rassemblant celles de l'ANSM, la DGS et la DGE des médicaments indispensables au plan thérapeutique associés à leur **score de risque de tension/rupture d'approvisionnement (risque de pénurie)**.

Cette base de données permettrait d'identifier une liste courte de médicaments « critiques », établie selon l'**algorithme proposé au tableau 3** et une analyse fine de la vulnérabilité des différentes formes pharmaceutiques de chaque médicament.

Le score de risque de tension / rupture d'approvisionnement tel que proposé par le rapport IGAS (Rapport Giorgi) doit en plus intégrer les antécédents de tensions / ruptures d'approvisionnement. Ce score de risque doit comporter non seulement celui de l'approvisionnement des substances actives et des produits finis mais aussi celui des matières premières (ce qui n'est pas le cas actuellement). Il devra intégrer, pour une même substance active et une même forme pharmaceutique, les données concernant l'approvisionnement des médicaments génériques correspondants à chaque princeps.

Le caractère indispensable au plan thérapeutique établi par les sociétés savantes des différentes spécialités médicales, doit en outre, tenir compte pour chaque forme pharmaceutique :

- Des différentes indications thérapeutiques d'un même médicament
- Des contre-indications spécifiques chez certains groupes de patients
- Du caractère conditionnel des alternatives disponibles au sein d'une même classe

pharmaco-thérapeutique.

- 2 La création de stocks de sécurité à partir de cette liste. Sachant que des stocks de sécurité nationaux de **médicaments** peuvent être limités par la législation européenne, il reste possible de créer des stocks de **matière première** et/ou de **principes actifs** à partir desquels on pourra localement fabriquer les **formes pharmaceutiques** manquantes par des façonniers français. Le tissu industriel national le permet et pourrait être appelé à mettre à disposition ses chaînes de fabrication pour suppléer un manque de médicament.
- 3 L'intégration de la liste des médicaments « critiques » dans la liste des interventions d'urgences qui est réservée actuellement aux cas d'épidémie (action HERA). Elle permettra ainsi de n'avoir qu'une seule instance décisionnelle. On profitera de cette structure opérationnelle pour l'étendre aux conditions habituelles (hors épidémie) de la couverture pharmaco-thérapeutique des pays de l'union.
- 4 La dotation de moyens supplémentaires et l'établissement avec les autorités administratives des priorités nécessaires et les éventuelles négociations de prix. Ces dispositions permettraient aussi, en cas de nécessité, de fabriquer, sur le sol français, voire européen, les principes actifs requis dans des conditions environnementales et sociales conformes aux normes nationales et européennes. Dans ce cadre, il est fortement suggéré de développer la recherche dite de « chimie verte » qui vise à simplifier et à limiter l'impact environnemental de la synthèse des médicaments
5. Une reconsidération à la hausse des prix fixés pour les médicaments matures et leur ajustement de façon à ce qu'ils soient à nouveau exploitables.
- 6 La prise en compte dans les appels d'offres non seulement du prix proposé mais aussi de la localisation en Europe voire en France de la fabrication des médicaments.

Notre Compagnie s'associe et apporte son plein soutien aux recommandations de l'Académie nationale de pharmacie. Ces recommandations concernent en particulier la nécessaire revalorisation des prix des médicaments anciens en risque de rupture avec le souhait d'un alignement au moins partiel sur les prix des autres pays européens. Elles portent également sur une modification des procédures actuelles d'appels d'offres qui ne sélectionnent qu'un seul fournisseur et un seul prix. Il est souhaitable de diversifier les sources d'approvisionnement et donc de choisir plusieurs fournisseurs.

Ce rapport fait partie d'une réflexion globale de l'Académie nationale de médecine portant sur l'accès aux soins. Cette réflexion intègre deux autres rapports, le coût des molécules onéreuses en oncologie (17) et les pénuries de dispositifs médicaux (18). Ces trois rapports précisent la position de l'Académie sur les problèmes d'accès aux soins dont les prix de médicaments, aujourd'hui très ou trop bas, sont une des difficultés.

Références bibliographiques.

1. WHO (OMS). Model list of essential Medicines 2021.
2. FDA. Drug and Biologic Essential Medicines, Medical Counter measures, and Critical Inputs for the List Described of the Executive Order 13944 2020.
3. Liste des médicaments indispensables. ANSM ; récapitulatif des versions antérieures de 2008 à 2013 (D.Houssin).
4. CSP. Arrêté fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur 2016 ; article L.5121-31.
5. Mazancourt (de) T, Picard R, Giorgi D. Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé. CGE et IGAS Rapport 2021.
6. Bayrou F. Médicaments : identifier nos vulnérabilités pour garantir notre indépendance. Une méthode originale d'identification des produits de santé dits « critiques ». Haut Commissariat au Plan 2022 ; ouverture N°11.
7. UE ; HERA (Health Emergency preparedness and Response Authority) ; Autorité européenne de préparation et de réaction en cas de crise sanitaire. 2022 ; Wikipedia.
8. Collet L. Pénurie de médicaments et stock de sécurité en France : Fondements juridiques Bull Acad Natl Med. 2023, sous presse.
9. ANP. Pénurie de médicaments. Livre blanc pour une gouvernance cohérente et pérenne qui assure la viabilité économique des médicaments anciens indispensables. Rapport 2023.
10. Siret C. Pénuries des produits de santé ; CNOM, section de santé publique. Rapport 2023.
11. France Assos Santé. Enseignements clés 2023 (Wikipédia)
12. Association médicale mondiale ; recommandations en partenariat avec le CNOM ; 2021.
13. Guidet B. Pénuries de médicaments, que peut apporter l'Académie de médecine ? 2023 communication à l'ANM.
14. Lamoureux P. Pénuries de médicaments : la faible rentabilité des génériques au cœur de la crise (interview de Lentschner K). 2023 ; Le Figaro.
15. EMA. Annual report, EMA's extended mandate; 2022, 27-29.
16. EMA. Guidance for industry to prevent and mitigate medicine shortages; news 2023.
17. Rouëssé J. et al. Médicaments anti cancéreux onéreux : disponibilité et soutenabilité économique. Groupe de travail de l'ANM créé le 5 juin 2023

Des Médicaments en Tension d'Approvisionnement

- Des principes actifs
 - paracétamol, xylocaïne
 - amoxicilline seul et associé à l'acide clavulanique.
 - 5-fluorouracile méthotrexate
 - glucocorticoïdes
- Des formes pharmaceutiques
 - préparations injectables
- Des médicaments ciblés
 - formes pédiatriques, salbutamol, paracétamol
 - formes gériatriques, benzodiazépines

Tableau 1

Etapes simplifiées de la Fabrication d'un Médicament

Principe actif : synthèse chimique, extraction, procédé biologique



Formulations : excipients, ingrédients, conservateur, correcteur



Conditionnements : formes pharmaceutiques (orales, injectables...)



Fabrications : unique puis sous-traitants



Biodisponibilités

tests galéniques

Médicaments princeps → génériques/biosimilaires



Laboratoires exploitants

« L'autarcie n'est pas une option » (Jacques Biot)

Tableau 2

1/ Etablissement (sous l'égide de la DGS) de la liste de médicaments (et de leurs différentes formes pharmaceutiques) indispensables au plan thérapeutique et irremplaçables (c'est à dire sans alternative thérapeutique) par les sociétés savantes de chacune des spécialités médicales



2/ Etablissement par la DGE d'un Score de risque de pénurie pour tous les médicaments indispensables (et de leurs différentes formes pharmaceutiques) de la liste de la DGS, intégrant l'historique des épisodes de tension/rupture d'approvisionnement Et prenant en compte les informations sur les substances actives et les matières premières nécessaires à leur fabrication



3/ Création d'une base de données commune structurée ANSM/DGS/DGE Rassemblant les informations de la liste des médicaments indispensables et du score de risque de pénurie correspondant permettant d'identifier au sein des médicaments indispensables ceux ayant un score le plus élevé de risque de pénurie = médicaments « critiques » (à donc gérer de manière prioritaire)



4/ Création de stocks de sécurité des matières premières / principes actifs pour ces médicaments indispensables à risque de tension/rupture Renforcer leur Fabrication nationale Envisager les relocalisations si nécessaire

Tableau 3 : Proposition d'algorithme de décision

Projet de révision de la législation européenne

Présenté le 26 Avril 2023 par la Commission européenne, quelques extraits concernant les médicaments à usage humain :

1-Garantir un accès équitable aux médicaments dans toute l'UE (incitation industrielle)

2-Assurer un accès plus rapide aux médicaments (incitation administrative) :

Élargissement de la procédure européenne d'AMM à tous ses membres et favorisant l'autorisation des génériques

3-Mieux prévenir et gérer les pénuries de médicaments

4-Favoriser le développement et la mise sur le marché des médicaments pédiatriques et orphelins

5-Améliorer la transparence dans les financements publics en matière de recherche et d'innovation

6-Renforcer les conditions des risques environnementaux dus aux médicaments

Tableau 4

Annexe 1 : Personnalités consultées ou auditées

Bruno Bonnemain, Président de l'Académie nationale de pharmacie

Bertrand Guidet, Chef de service de réanimation de l'AP-HP, coordonnateur de la cellule pénurie de médicament

François Bruneaux, Sous-Directeur DGS

Thierry Hoffmann, Directeur Général des Laboratoires Delbert

Claire Siret, Présidente de la division santé publique, CNOM

Thomas Borel, Directeur scientifique du LEEM

Mélanie Cachet, Directrice adjointe de l'Inspection, ANSM

Thierry Hoffmann, Directeur Général et Pharmacien responsable des Laboratoires Delpert

Marc Childs, Président Directeur Général des Laboratoires Delpert

Martine Bouley DGS

X. Gillardeau DGS

Louis-Samuel Pilcer, Directeur de projets, relocalisation des industries de santé, DGE.

Louis Culot, Chef de projets souveraineté sanitaire- décarbonation des industries de santé, DGE.

Diane Dinar-Farjon, Chargée de mission relocalisation des industries de santé, DGE

Chloé Lebbos, Chargée de mission , DGE

Christophe Eichenne Baron, Directeur Ret D des laboratoires SEQENS

Candice du Chayla , Directeur de la communication des laboratoires SEQENS

Annexe 2 : Abréviations et sigles utilisés

ANM Académie Nationale de Médecine

ANP Académie Nationale de Pharmacie

ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

AP-HP Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

CEPS Comité Economique des Produits de Santé

CGE Conseil général de l'Economie

CNOM Conseil National de L'Ordre des Médecins

CSP Code de Santé Publique

DCI Dénomination Commune Internationale

DGE Direction générale des entreprises

DGOS Direction Générale de l'Organisation des Soins

DGS Direction Générale de la Santé

EMA EuropeanMedical Administration

EMVO EuropeanMedicinesVerification Organisation

ETI Entreprise de Taille Intermédiaire

FDA Food and Drug Administration (USA)

FEAM Fédération Européenne des Académies de Médecine

GEMME Agence de marketing

GHT Groupement Hospitalier de Territoire

HAS Haute Autorité de Santé

HERA Health Emergency preparedness and ResponseAuthority (Europe)

IGAS Inspection Générale des Affaires Sociales

LEEM Les Entreprises du Médicament

LFSS Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MC Médicaments Critiques

MITM Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MSSG Medicine Shortage Steering Group

PGP Plan de Gestion des Pénuries

SICOS Syndicat de l'Industrie Chimique Organique de Synthèse et de la biochimie

SPOC (medicine shortage) Single Point Of Contact

UE Union Européenne

Annexe 3 : Rapports officiels consultés

1-ANP. Pénurie de médicaments. Livre blanc pour une gouvernance cohérente et pérenne qui assure la viabilité économique des médicaments anciens indispensables.Rapport 2023.

2- CGE et IGAS. Les vulnérabilités d’approvisionnement en produits de santé. Mazancourt (de) T, Picard R, Giorgi D .Rapport 2021.

3-Cour des Comptes. La sécurité des approvisionnements en produits de santé 2022 ; synthèse du rapport annuel.

4-Haut Commissariat au Plan. Médicaments : identifier nos vulnérabilités pour garantir notre indépendance. Une méthode originale d’identification des produits de santé dits « critiques ». Bayrou F. 2022 ; ouverture N°11.

5- Institut Jacques Delors Pour un approvisionnement sûr en médicaments Marchais I 2023 ; 1-14.

6-Rapport au Premier Ministre. Biot J, Berhabib A et Ploquin X.Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels 2020.1-72.

7-Stratégie pour une indépendance sanitaire : quelles recommandations ? Biot J. Journal du Droit de la Santé et de l’Assurance Maladie 2022(35) 62-64.

8-Quelle évolution de notre système de santé pour demain en France ? Bizart F. Bull. Acad. Natl. Med. 2022.1232-1239.

9- Etude des vulnérabilités d’approvisionnement en APIs pour l’industrie pharmaceutique européenne. Sicos, Gemme et Leem. Rapport final2021,1-28.

10- Une stratégie pharmaceutique pour l’Europe .Trillat-Lenoir V. Commission santé de l’UE, Strasbourg, 21 novembre 2021.

Annexe 4 :

- Lien vers la liste DGS des médicaments indispensables (13 Juin 2023)

- Gestion des pénuries : publication de la liste des médicaments essentiels pour répondre aux besoins prioritaires des français. DGE, 14 juin 2023

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel