RAPPORT AU PREMIER MINISTRE
MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS

Jacques Biot, ancien président de l'Ecole polytechnique

Avec l'appui de :
Amine Benhabib, pharmacien
Xavier Ploquin, ingénieur des Mines

NB : le rapport n'engage pas les administrations – respectivement Direction Générale des Entreprises, Conseil Général de l'Economie, Inspection Générale des Affaires Sociales – ayant mis à disposition.

Table des matières

Lettre de mission **4**

Glossaire des abréviations **7**

Résumé **8**

1. Introduction **11**

1.1. L'origine de la mission 11

1.2. Objectifs et méthode 11

1.3. L'articulation avec la feuille de route ministérielle 12

1.4. Le périmètre de la mission 12

2. Les causes structurelles des ruptures de stock des médicaments **14**

2.1. Une sémiologie des ruptures qui tend à mettre en avant le poids des causes d'origine industrielle 14

2.1.1. Des données quantitatives qui permettent de définir des profils-types de médicaments structurellement sujets aux ruptures de stock 14

2.1.2. Une sémiologie des causes de rupture qui suggère l'importance des causes industrielles 16

2.2. A l'origine des ruptures, l'adaptation de la chaine de production du médicament à la mondialisation, la concurrence et l'augmentation des exigences réglementaires 18

2.2.1. En préambule : un défaut de moyens publics modernes d'analyse de la chaine de production réelle du médicament 18

2.2.2. La chaine de production du médicament s'est délocalisée et recomposée au cours des deux dernières décennies 22

2.2.3. En conséquence, une chaine de production moins documentée, plus éclatée et moins robuste 24

2.2.4. Une absence de corrélation systématique entre choix de localisation et ruptures 25

3. Une difficulté à caractériser les causes de nature industrielle des pénuries **28**

3.1. Un enjeu de ciblage des médicaments indispensables appelant une réponse publique renforcée 28

3.1.1. Des typologies aux contours variables 28

3.1.2. Des risques de ruptures qui sont inégalement pris en compte par les catégories existantes 30

3.2. Des réponses de court terme pour mieux interagir avec les acteurs industriels 34

3.3. Des réponses de moyen terme faisant des pouvoirs publics des acheteurs structurant une production plus locale et résiliente 35

3.3.1. La fixation des prix par le CEPS a peu à peu cessé de prendre en compte les caractéristiques industrielles du médicament 35

3.3.2. Les achats hospitaliers se sont concentrés et ont accru les risques de rupture de stock 40

3.4. Des réponses de long terme devront permettre de construire un environnement plus favorable à la production de médicaments en Europe 41

3.5. Les solutions publiques privées pourraient être expérimentées mais leur efficacité reste à prouver, ainsi que leur capacité à répondre aux problématiques de rupture de stock 42

3.5.1. Les précédents français en matière de production publique..... 43

3.5.2. Le modèle américain de CIVICA devra être analysé avec attention lorsqu'il produira ses premiers résultats 43

3.5.3. Quelles applications dans l'écosystème français ?..... 44

3.6. Le renouveau de l'industrie européenne du médicament pourrait demander une intervention plus forte de la part des États et de l'UE 46

3.6.1. Une politique de compétitivité industrielle favorable est toujours nécessaire au maintien ou développement d'implantations industrielles, quel que soit le produit fabriqué.... 46

3.6.2. Pour soutenir spécifiquement le secteur du médicament, une action au niveau européen serait plus efficace 46

4. Conclusion et consolidation des recommandations 48

4.1. Recommandations à intégrer dans les travaux relevant de la feuille de route 48

4.2. Méta-recommandations stratégiques et recommandations corolaires 48

Annexe I : Eléments de définitions/ Rappel de la réglementation..... 52

Annexe II: Typologie des médicaments en rupture de stock : données quantitatives 57

ANNEXE III : Liste des personnes rencontrées 67

Lettre de mission

Le Premier Ministre

152/19 SG

Paris, le 30 SEP. 2019

Monsieur,

Les Français sont de plus en plus confrontés aux pénuries de médicaments. Selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les signalements de tensions d'approvisionnement de médicaments ont été multipliés par 20 en dix ans : de 44 en 2008 à 868 en 2018. Nos concitoyens attendent des pouvoirs publics des mesures énergiques.

Aussi, début juillet, Madame Agnès BUZYN, ministre des solidarités et de la santé a-t-elle présenté sa feuille de route « lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ». Cette feuille de route est concrète et opérationnelle, et vise à répondre aux inquiétudes légitimes des Français et aux sollicitations des professionnels de santé. Elle est le fruit de nombreux échanges et se décline selon quatre axes :

- promouvoir la transparence et l'information autour des situations de ruptures ;
- améliorer la gestion et la sécurisation de l'ensemble de la chaîne du médicament ;
- renforcer la coopération européenne ;
- mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

Elle a été complétée par les mesures que j'ai annoncées le 19 septembre concernant le renforcement des exigences en matière de plan de gestion des pénuries.

Le 23 septembre 2019, la ministre des solidarités et de la santé a installé cette nouvelle gouvernance nationale, le comité de pilotage « amélioration de la disponibilité des médicaments en France », sous l'égide de la direction générale de la santé et avec l'ensemble des acteurs concernés. Ce comité de pilotage a pour objectif d'organiser, au niveau national, les actions et mesures de prévention et de lutte contre les ruptures de médicaments. Lors de ce comité de pilotage, sept groupes de travail ont été mis en place.

.../...

Monsieur Jacques BIOT

Toutefois, il paraît indispensable de prolonger ces actions par une analyse approfondie de la dimension industrielle du problème des pénuries. En effet, une cause principale de ruptures de stock réside dans les difficultés d'approvisionnement en matières premières ou dans l'insuffisance des capacités de production. La mondialisation de l'industrie pharmaceutique peut conduire à augmenter les risques de ruptures d'approvisionnement du fait de la délocalisation de la production de nombre de principes actifs (essentiellement en Asie, afin de diminuer les coûts de production), de la création de goulots d'étranglement dans la chaîne d'approvisionnement, de l'unicité de certains approvisionnements et des centres de décision éloignés du marché ciblé. Environ quatre-vingt pour cent des substances actives pharmaceutiques utilisées en Europe sont fabriquées hors de l'Espace économique européen, principalement en Chine et en Inde. Ce constat bien que partagé mérite d'être détaillé afin de pouvoir proposer des mesures efficaces tout au long de la chaîne de valeur du médicament.

Dans cette perspective, j'ai décidé de vous confier une mission de réflexion stratégique auprès de Madame Agnès BUZYN, ministre des solidarités et de la santé et de Monsieur Bruno LE MAIRE, ministre de l'économie et des finances. Cette mission a pour objet de faire des propositions pour limiter le risque de rupture d'approvisionnement dans un objectif de sécurité sanitaire, aux fins de renouer avec une stratégie européenne d'indépendance et de souveraineté dans le domaine pharmaceutique.

Les objectifs de votre mission seront les suivants :

- vous analyserez les flux logistiques au niveau mondial. Vous décrirez ces chaînes logistiques, de l'approvisionnement industriel jusqu'à la commercialisation et la distribution des produits sur les marchés clients, et vous présenterez les interconnexions de ces chaînes logistiques et de leurs acteurs. Vous analyserez la contribution de la mondialisation des chaînes de production du médicament à l'augmentation du nombre de ruptures d'approvisionnement, ainsi que les causes de cette mondialisation ;

- vous identifierez en particulier les maillons critiques au regard de la sécurité d'approvisionnement, et en déduirez, parmi les médicaments et principes actifs, ceux qui appellent la plus grande vigilance ;

- vous vous attacherez à détailler ensuite comment les industriels gèrent les éventuels points de faiblesse qui peuvent être à l'origine de certaines ruptures (logistique, maintenance industrielle, interdépendance des acteurs, source d'approvisionnement unique etc.). Vous examinerez les dispositifs à mettre en place pour inciter les industriels à renforcer leur maîtrise du risque et pour sécuriser des approvisionnements alternatifs en cas de crise ;

- plus spécifiquement, vous identifierez les médicaments et principes actifs dont la production devrait en priorité être maintenue en France ou en Europe au regard de leur criticité, et analyserez les conditions de ce maintien (tarification, accompagnement, etc.).

.../...

Vous travaillerez à l'identification des outils et moyens permettant de sécuriser durablement la chaîne d'approvisionnement des médicaments en France et en Europe. Vous étudierez également les incitations et moyens pouvant être proposés à la relocalisation en France ou en Europe de la fabrication de certains médicaments et principes actifs, dont l'approvisionnement ne serait pas suffisamment sécurisé. Vous analyserez notamment comment la prise en compte du prix de revient industriel pour certains médicaments anciens indispensables et sans alternative pourrait s'inscrire dans la politique de prix du comité économique des produits de santé (CEPS) et dans une perspective européenne. Vous examinerez également la question d'une harmonisation des conditionnements au niveau européen. En effet, les médicaments anciens, tombés dans le domaine public au niveau européen, font fréquemment l'objet de pénuries.

Vous expertiserez la pertinence d'une solution mixte public-privé pour la production de certains médicaments anciens, en cas de pénurie avérée. À cette fin, vous analyserez notamment les expériences étrangères et spécifiquement aux États-Unis et chez nos grands voisins européens (Allemagne, Italie notamment).

Pour réaliser cette mission, vous serez assisté d'un membre de l'inspection générale interministérielle du secteur social (IGAS) et d'un membre du CGE. Vous veillerez à associer étroitement les services concernés des ministères de l'économie et des finances, des solidarités et de la santé, notamment la direction générale des entreprises (DGE), la direction générale de la consommation de la concurrence et de la répression des fraudes (DGCCRF), la direction générale de la santé (DGS), l'ANSM et le secrétariat général des affaires européennes. Aussi, vous pourrez mener de larges concertations avec les industriels, au niveau national et européen. Vous étudierez également les exemples étrangers et particulièrement européens susceptibles d'éclairer utilement les avancées nécessaires, y compris dans d'autres secteurs industriels.

Ce travail doit vous permettre de recueillir l'avis et les propositions des acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament afin d'éclairer les décisions du Gouvernement.

Je vous demande de bien vouloir me remettre vos conclusions accompagnées de propositions d'actions concrètes visant à sécuriser l'approvisionnement du marché pour le mois de janvier 2020.

Je vous prie de croire, Monsieur, à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

Édouard PHILIPPE

Copies à :

- Madame Agnès BUZYN, ministre des solidarités et de la santé ;
- Monsieur Bruno LE MAIRE, ministre de l'économie et des finances ;
- Madame Agnès PANNIER-RUNACHER, secrétaire d'État auprès du ministre de l'économie et des finances ;
- Monsieur Luc ROUSSEAU, vice-président du Conseil général de l'économie ;
- Mme Nathalie DESTAIS, cheffe de l'inspection générale des affaires sociales.

Glossaire des abréviations

AGEPS	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AMI	Appel à manifestation d'intérêt
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AO	Appel d'Offres
API	Active Pharmaceutical Ingredient (Principe actif pharmaceutique)
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEP	Certificat de conformité à la pharmacopée européenne
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CSIS	Comité Stratégique des industries de Santé
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGE	Direction Générale des Entreprises
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EDL	Etat des Lieux
EMA	European Medicines Agency
FDA ou USFDA	Federal Drug Administration
GEMME	GEnérique Même MEdicament
GHT	Groupement Hospitalier Territorial
HAS	Haute Autorité de Santé
INCa	Institut National du Cancer
IPCEI	Important Project of Common European Interest
Leem	Les Entreprises du Médicament
M	million
Md	milliard
MITM	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PCA	Pharmacie Centrale des Armées
PGP	Plan de Gestion des Pénuries
RESAH	Réseau des Acheteurs Hospitaliers
SFC	Société Française du Cancer
SFCE	Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent
SFH	Société Française d'Hématologie
SICOS	Syndicat des industries Chimiques et Intermédiaires de Synthèse
SMR	Service Médical Rendu
UE	Union Européenne
UNIHA	Union des Hôpitaux pour les Achats

Résumé

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

Face à cette situation qui inquiète légitimement les soignants et les patients, les autorités sanitaires, administratives et politiques, en concertation avec les industriels, ne sont pas restées sans réagir et ont développé un arsenal de mesures visant à pallier, dans l'urgence, les situations de rupture de stock lorsqu'elles se présentent. Ces mesures sont développées dans une feuille de route publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé[1], complétées par diverses mesures inscrites dans le PLFSS 2020, la priorité accordée à ce dossier étant réaffirmée par le Premier Ministre le 19 septembre 2019.

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

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

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

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

Si l'on cherche à remonter un pas plus en amont en termes de causalité, il apparait que des ruptures d'approvisionnement en principes actifs sont à l'origine de 20 à 30 % au plus des pénuries. Ces arrêts de production peuvent eux-mêmes avoir des causes économiques, environnementales, sanitaires ou industrielles. Si une délocalisation des productions chimiques a effectivement été observée au cours des décennies passées, l'interruption de production peut survenir dans tous les territoires (France, Italie, Espagne, Japon, Chine, etc.). Le regard spécifique que nous avons porté sur la Chine, signalée dans la lettre de mission, montre qu'une fraction importante des arrêts de production résulte d'une

[1] « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France », Feuille de route 2019-2022

intervention proactive des autorités chinoises dictée par des considérations environnementales ou de sécurité sanitaire. Des ruptures peuvent également survenir au stade de la répartition et du conditionnement primaire ou secondaire. C'est notamment le cas pour des formulations à haute technicité et souvent à haute spécificité telles que les injectables (antibiotiques, anesthésiques, antimitotiques), généralement localisées en Europe. La délocalisation n'est pas inéluctable et des initiatives industrielles pour consolider et renforcer la production chimique sur le territoire européen sont envisageables si les conditions économiques sont garanties.

Indépendamment des cas de rupture complète d'approvisionnement à l'une ou l'autre étape du processus de fabrication et de distribution, un déséquilibre de l'offre et de la demande peut également survenir du fait de la montée en puissance des systèmes de santé des pays émergents ou en voie d'émergence. C'est le cas en particulier en Chine et dans plusieurs pays d'Afrique, dont les systèmes de santé basculent très rapidement dans la modernité, au bénéfice des populations locales. Compte tenu de la rigidité des processus de production, la montée en puissance de l'offre ne suit pas nécessairement la croissance du marché.

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

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

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

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

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

Modifier un site de réalisation d'une étape de production nécessite un processus de développement industriel et de documentation de longue haleine, impliquant la réalisation de plusieurs lots, la vérification de leur conformité aux spécifications du dossier en termes physico-chimiques (y compris en ce qui concerne le profil d'impuretés), le dépôt de ces analyses auprès des autorités chargées de la

sécurité du médicament, la vérification et l'approbation par ces dernières. En conséquence, le transfert d'une étape de production d'un médicament vers un site différent du ou des sites déposés au dossier peut nécessiter plusieurs mois voire plusieurs années, entre le temps nécessaire pour la réalisation des investissements et celui nécessaire à la validation réglementaire. A contrario, la fonction du développement commercial, au sein des façonniers, notamment au stade de la synthèse chimique, requiert une expérience et un professionnalisme spécifiques, qualification rare sur le marché de l'emploi.

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

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

Nos recommandations stratégiques sont en conséquence les suivantes :

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

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

1. Introduction

1.1. *L'origine de la mission*

Des difficultés d'approvisionnement en certains médicaments surviennent de plus en plus fréquemment en ville et à l'hôpital, avec des conséquences systématiques en termes de désorganisation de la production de soins et de coûts induits, et parfois graves en termes de perte de chance pour les patients concernés.

Face à cette situation qui inquiète légitimement les soignants et les patients, les autorités sanitaires, administratives et politiques, en concertation avec les industriels, ne sont pas restées sans réagir et ont développé un arsenal de mesures visant à pallier, dans l'urgence, les situations de pénuries lorsqu'elles se présentent. Ces mesures sont développées dans une feuille de route publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé[2].

Le 19 septembre 2019, le Premier ministre a présenté une série de mesures visant à renforcer les exigences en matière de lutte contre les pénuries de médicaments et à améliorer la disponibilité des médicaments pour tous les Français. Des mesures de régulation et de sécurisation du circuit d'approvisionnement ont été introduites dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, dans le prolongement de la feuille de route présentée dès juillet 2019 par la Ministre des solidarités et de la santé. Les mesures à visée immédiate visent pour l'essentiel à exiger l'information anticipée des autorités, à l'initiative des industriels concernés, en cas de risque de pénurie, à imposer la constitution de stocks de précaution, à favoriser la recherche de sources d'approvisionnement alternatives, et à identifier les stratégies thérapeutiques de substitution en cas de pénurie avérée.

En complément de ces mesures visant à traiter les conséquences des pénuries lorsqu'elles surviennent, le Premier Ministre a souhaité, dans une logique de plus long terme, engager une réflexion stratégique visant à procéder à l'analyse des causes profondes de cette situation et à définir les actions de nature industrielle et économique propres à éviter la survenue des ruptures de stock. Cette mission m'a été confiée par lettre du 30 septembre 2019, pour remise d'un rapport en janvier 2020. Une équipe de trois agents publics de haut niveau a été affectée pour m'assister sur ce projet ; la conduite rapide et objective de cette analyse n'aurait pas été possible sans leur engagement et leur compétence que je tiens à souligner.

1.2. *Objectifs et méthode*

L'incidence et la prévalence des ruptures de stock de médicaments s'accélèrent depuis plusieurs années[3], la multiplication des travaux sur le sujet rendant compte d'une prise de conscience partagée. Dans un contexte de multiplication par vingt des pénuries de médicament de 2008 à 2018, où un Français sur quatre aurait déjà été concerné selon l'enquête réalisée début 2018 par France Assos santé, nous avons organisé les analyses selon cinq axes, en cohérence avec la lettre de mission :

- Analyser les flux logistiques au niveau mondial et la contribution de la mondialisation des chaînes de production à l'augmentation du nombre de ruptures de stock ;
- Identifier les maillons critiques au regard de la sécurité d'approvisionnement et les points de vigilance, en termes de principes actifs et de médicaments ;
- Détailler les dispositifs de gestion des points de faiblesse par les industriels et examiner les dispositifs à mettre en place pour renforcer leur maîtrise des risques ;
- Identifier les médicaments et les principes actifs dont la production devrait être maintenue en France ou en Europe au regard de leur criticité et les conditions de ce maintien ;
- Identifier les outils et moyens permettant de sécuriser durablement la chaîne d'approvisionnement.

[2] « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France », Feuille de route 2019-2022
[3] Cf. rapport annuel d'activité de l'ANSM pour 2018

Les travaux de la mission se sont déroulés sur les mois de novembre, décembre 2019 et janvier 2020. Ils ont pris la forme d'une cinquantaine d'auditions dont la liste figure en annexe : associations de patients, représentants des industriels (exploitants, fabricants, façonniers, fabricants de principes actifs, chimie fine), agences sanitaires et leurs tutelles, acheteurs hospitaliers, fédérations hospitalières, académie de pharmacie. Notre analyse fait ressortir de nombreux points de convergence entre les différentes contributions, dont la synthèse a donné corps au présent rapport.

Notre rapport s'est également nourri du travail très complet réalisé par l'Académie nationale de pharmacie sur l'indisponibilité de médicaments, ainsi que du rapport d'information établi au nom de la mission d'information sénatoriale sur la pénurie de médicaments et de vaccins, dont les alertes sur l'urgence de la situation ont trouvé un premier écho auprès des pouvoirs publics. Dans la conduite de ces travaux, nous avons également pu bénéficier des ressources documentaires fournies par de nombreuses parties prenantes et opérateurs publics, en particulier l'ANSM, l'INCa et l'Ambassade de France en Chine.

La constitution d'une base de données offrant une première vue sur les situations de ruptures, initialement envisagée et partiellement conduite pour les besoins propres de la mission, a été réinscrite, dans les contraintes de temps qui étaient les nôtres, dans la feuille de route des groupes de travail (cf. paragraphe suivant) et sera intégrée dans une recommandation plus large formulée à la fin du présent rapport.

1.3. L'articulation avec la feuille de route ministérielle

Sept groupes de travail ont été installés le 23 septembre dernier autour d'un comité de pilotage chargé de la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments, dont certains ont débuté leurs travaux en parallèle avec notre mission. La Ministre de la santé et des solidarités a donné rendez-vous à l'ensemble des acteurs courant janvier 2020 pour évaluer les premières actions qui seront mises en œuvre. Nous avons veillé à inscrire nos propositions en cohérence et dans le prolongement des travaux de ces groupes de travail.

Le présent document pourra, en miroir, nourrir les réflexions de ces groupes de travail, en particulier ceux portant sur l'amélioration de la réponse industrielle, sur l'optimisation des procédures d'achats et sur le renforcement de la coopération européenne et internationale.

1.4. Le périmètre de la mission

Dans les délais très courts qui étaient les siens, la mission a fait le choix de n'étudier que les médicaments à usage humain et de fabrication chimique (« petites molécules ») en ne traitant pas, pour l'essentiel, des produits biologiques :

- Les vaccins, dont la production et l'utilisation connaissent de nombreuses spécificités (cycle long et complexe, nécessitant une planification très en amont, campagnes de vaccination), que la mission n'a fait qu'approcher lors de ses visites et de ses entretiens, devraient faire l'objet de travaux spécifiques dans le cadre d'une mission dédiée.
- Les médicaments dérivés du sang, dont les pénuries renvoient à une organisation structurellement différente de celle de l'industrie chimique (problématique d'équilibre entre les deux fractions du plasma, environnement éthique et réglementaire spécifique de la collecte, etc), appelleraient également une réponse publique spécifique.
- La mission a par ailleurs exclu de son champ les biosimilaires, qui n'ont fait l'objet d'aucune rupture de stock durant la période 2012-2018[4]. Il serait intéressant d'identifier, à l'échelle des groupes de travail, dans quelle mesure le modèle de développement industriel et le modèle économique des biosimilaires représentent des facteurs « protecteurs » contre les ruptures de stock.

[4] Retraitement des données ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.

- Enfin, les médicaments biologiques récents et protégés par des titres de propriété intellectuelle ne font pas l'objet de ruptures de stock et leur non-disponibilité en France, lorsqu'elle est déplorée par les patients et les prescripteurs, est due à l'absence d'accord entre le laboratoire concerné et les autorités en charge du remboursement et de la fixation des prix. C'est le cas par exemple du belatacept dans la prévention des rejets de greffes, ou des immunothérapies dans le traitement de certains cancers.

Encadré n°1 : Quelques définitions : ruptures de stock, ruptures d'approvisionnement, pénuries

Compte tenu de sa lettre de mission, qui insiste sur la dimension préventive et industrielle des pénuries, la mission utilisera principalement **la notion de rupture de stock, définie par le décret du 20 juillet 2016** comme « l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin ».

Au terme de cette définition :

- Une rupture de stock de médicament est définie par présentation médicamenteuse. En effet, chaque présentation implique une différenciation dans la ligne de production ;
- Chaque rupture de stock doit être signalée à l'ANSM par le laboratoire exploitant lorsque ce dernier constate qu'un dysfonctionnement ou un risque de dysfonctionnement peut mettre en difficulté l'approvisionnement au niveau national de la présentation qu'il commercialise ;
- Cette obligation ne concerne que les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), également définis, quoique de manière relativement subjective, par le décret d'application du 20 juillet 2016.

Cette notion doit être distinguée de celle de **rupture d'approvisionnement, définie par le décret du 28 septembre 2012** comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (…) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures ».

La notion de rupture d'approvisionnement, qui peut alternativement renvoyer à une rupture de stock ou à une difficulté dans la seule chaîne de distribution, présente l'intérêt d'offrir une perspective sanitaire sur les ruptures, en mettant l'accent sur l'indisponibilité effective d'un médicament.

La notion de rupture de stock permet, de manière très complémentaire, de mettre l'accent sur des dysfonctionnements en amont dans la chaîne de production. Cette distinction, utile au sens de la mission, apparaît aujourd'hui en partie spécifique à la France (cf. annexe n°3).

La mission n'utilisera pas le terme de pénuries sauf pour évoquer les « plans de gestion de pénurie » qui sont la seule occurrence du terme dans le Code de la santé publique.

La figure ci-dessous illustre la dichotomie des définitions :

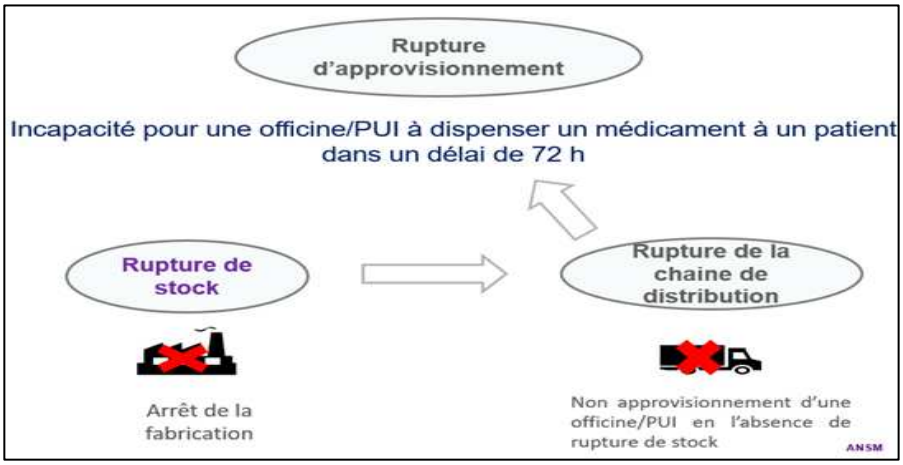


Figure n° 1 : Définition d'une rupture de stock et d'une rupture d'approvisionnement.
Source : ANSM

2. Les causes structurelles des ruptures de stock des médicaments

2.1. Une sémiologie des ruptures qui tend à mettre en avant le poids des causes d'origine industrielle

Aux termes de sa lettre, il était demandé à la mission d'« analyser les flux logistiques au niveau mondial et la contribution de la mondialisation des chaînes de production à l'augmentation du nombre de ruptures d'approvisionnement ». Plus généralement, il lui était demandé une analyse de la contribution des processus productifs à l'augmentation des ruptures de stocks.

Au-delà d'une typologie des médicaments les plus sujets aux ruptures, la mission s'est donc penchée sur leurs causes industrielles profondes, afin de déterminer leur importance relative, et tenter d'en analyser les sous-jacents.

2.1.1. Des données quantitatives qui permettent de définir des profils-types de médicaments structurellement sujets aux ruptures de stock

Les données quantitatives utilisées par la mission sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM sur la période 2012-2018[5], soit sept années de données (cf. annexe 2).

Ces données confirment l'augmentation entre 2013 et 2017, puis l'accélération entre 2017 et 2019 du nombre de signalements de rupture de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Le pic de signalement entre 2012 et 2013 s'explique par la mise en place de l'obligation de signaler des ruptures de stock à l'ANSM par le décret du 28 septembre 2012.

Elles montrent aussi que le nombre de DCI n'a pas suivi exactement la même cinétique que celle des présentations de médicaments[6]. Le nombre de DCI est resté assez stable entre 2013 et 2017 pour s'accélérer en 2017, alors que le nombre de présentations était stable entre 2013 et 2015, croissant depuis 2015 pour s'accélérer depuis 2017. Cela tend à indiquer que depuis 2017, le phénomène prend une dimension plus profonde avec l'augmentation du nombre de DCI en rupture. Au total, ce sont 60 % des DCI autorisées en France qui ont déjà fait l'objet d'au moins un signalement à l'ANSM.

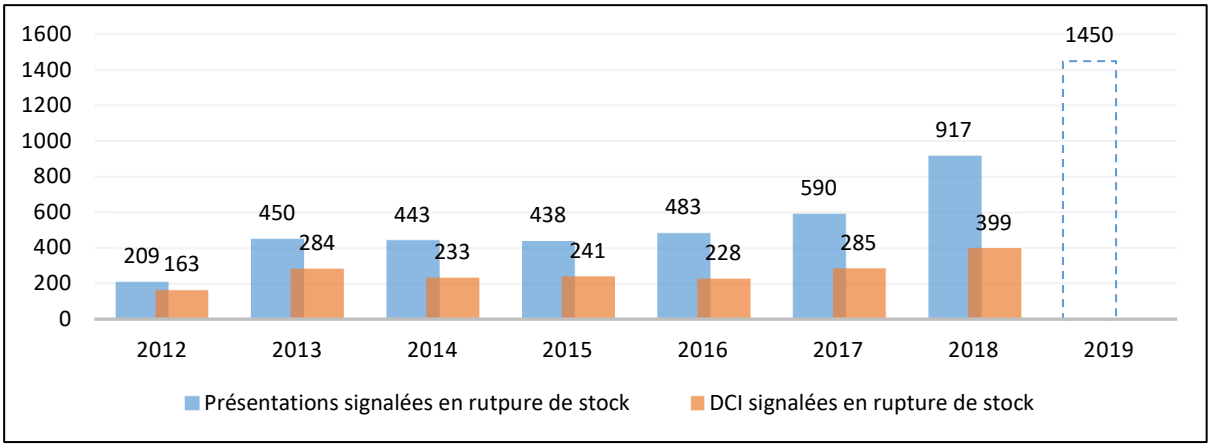


Figure n°2 : Signalements de MITM en fonction de la date d'Autorisation de Mise sur le Marché
Sources : Mission, Benhabib A &.al BMJ Open, March 2020[7], ANSM

Ces données permettent de confirmer le « portrait-robot », déjà largement établi par les travaux précédents[8], des médicaments les plus sujets aux ruptures de stock.

---

[5] Benhabib A, Ioughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. *The French reporting system for drug shortages : description and trends from 2012 to 2018. An observational retrospective study.* BMJ Open, March 2020

[6] En 2016, ce sont 2800 DCI qui ont une AMM pour une commercialisation sur le territoire français pour environ 16 591 présentations différentes de médicaments.

[7] Retraitement des données ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.

[8] Voir notamment le rapport de 2017 établi au nom de la mission d'information sénatoriale sur la pénurie de médicaments et de vaccins et le rapport de l'Académie de pharmacie.

Ce « profil-type » s'articule autour des cinq caractéristiques suivantes :

- **Il s'agit d'un médicament « mature »**, issu de procédés chimiques de fabrication. 60% au moins des ruptures constatées chaque année concernent des AMM dont le dépôt date d'au moins 10 ans. Sans surprise, une part à peu près équivalente (65%) des ruptures concerne des médicaments dont la procédure d'AMM est nationale.

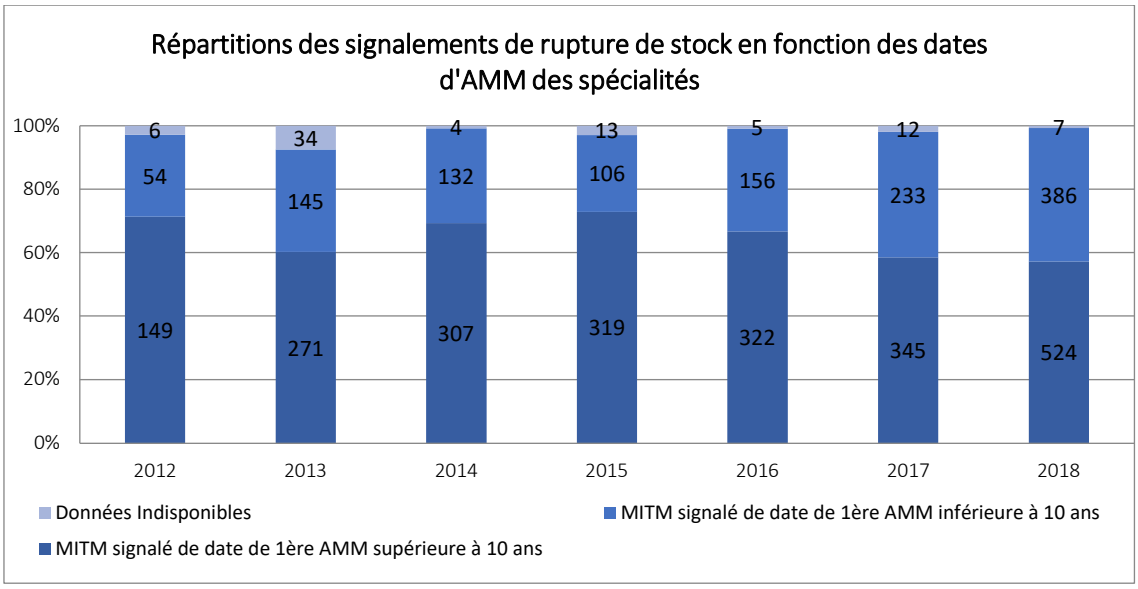


Figure n°3 : Signalements de MITM en fonction de la date d'Autorisation de Mise sur le Marché
Source : Mission, Benhabib A &.al BMJ Open, March 2020[9], ANSM

- Les ruptures de stock de médicaments concernent actuellement peu les médicaments dont les AMM sont récentes, qu'ils soient de procédés chimiques ou biologiques. Ceci peut s'expliquer d'une part par le prix plus élevé dont jouissent les spécialités récentes, et par un modèle industriel généralement intégré, aussi longtemps que dure la protection par brevet, avec une certaine marge de manœuvre dans la capacité industrielle.
- Dans un registre voisin, une étude a également pointé un lien entre ancienneté des sites de production et fréquence des ruptures de stock[10].
- Ce médicament appartient le plus fréquemment à l'une des trois classes thérapeutiques suivantes : anti-infectieux (antibiotiques), anticancéreux, médicaments du système nerveux central (antiparkinsoniens, antiépileptiques). La ventilation des ruptures par classe médicamenteuse[11] montre en effet que ces trois classes sont à l'origine de près de 50% des ruptures de stock de MITM. Dans son enquête auprès des exploitants français en 2018, le LEEM a généré un constat très proche (cf. annexe n°2). Ce constat n'est pas simplement national, il est aussi européen[12] et mondial[13]. Par ailleurs, une analyse en sous-groupe identifie que près de 75% des anti-infectieux sont des médicaments catégorisés comme anciens.
- **Ce médicament est fréquemment administré sous une forme injectable** - ce qui renvoie à des spécialités à plus forte technicité de mise sous forme pharmaceutique et faisant l'objet de normes

[9] Benhabib A, Ioughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. *The French reporting system for drug shortages : description and trends from 2012 to 2018. An observational retrospective study.* BMJ Open, March 2020

[10] Une étude Duke Margolis Center for health rapporté sur le site de la FDA a indiqué le fait que les médicaments en rupture de stock sont souvent produits sur sites anciens où les difficultés industrielles liés à la vétusté du matériel sont plus fréquentes.

[11] Cf. retraitement des médicaments en rupture selon la classification médicamenteuse ATC proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé, qui se décompose en 14 classes médicamenteuses.

[12] PauwelsK & al. Drug shortages in European countries: a trade-off between market attractiveness and cost containment ? BMC Health Serv Res 2014 ; 14 :438

[13] Hawley &al. Longitudinal trends in U.S. drug shortages for medication used in emergency departments (2001-2014). Acad Emerg Med 2016 ; 23 :63-9.

réglementaires plus élevées : les médicaments répondant à cette forme d'administration représentent entre 50 et 60% des ruptures en moyenne sur la période, suivis des médicaments relevant d'une forme orale sèche qui représentent environ 35% des ruptures (avec pourtant deux fois plus de présentations que les formes injectables).

- **Ce médicament est utilisé à l'hôpital dans au moins 60 % des cas**. Cela justifie, au sens notamment des associations de patients, une vigilance accrue sur les modalités de l'achat hospitalier.
- **S'agissant du prix**, les données issues de l'analyse de la mission n'ont pas permis de mettre en évidence une corrélation significative entre prix bas et ruptures de stock[14], contrairement aux conclusions qui se dégagent du rapport FDA concernant le marché américain[15]. Toutefois, une analyse en sous-groupe permet par exemple d'identifier que les prix au gramme de principe actif des antibactériens à usage systémique sont significativement moins chers que les médicaments autorisés sur le marché de la ville. La mission considère qu'il serait judicieux d'étendre ces analyses à d'autres classes thérapeutiques afin d'alimenter les caractéristiques du « profil-type ».
- **Concernant enfin les volumes, il semblerait que deux « profils types » cohabitent :** les médicaments de gros volume représentant un flux continu de demande, et les médicaments de petit volume, dont la consommation représente à peine un lot.

Si ce « profil-type » permet de définir certaines caractéristiques communes à l'ensemble des médicaments en rupture, il n'apparaît pas à lui seul suffisant pour permettre une évaluation du risque de rupture, d'où l'analyse de criticité proposée infra (*partie 2.2*)

2.1.2. Une sémiologie des causes de rupture qui suggère l'importance des causes industrielles

Les données quantitatives, issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM, avec les limites qu'elles comportent, tendent à montrer l'importance des causes structurelles, liées à la soutenabilité du processus de fabrication, et leur contribution significative aux ruptures de stock.

2.1.2.1. Des causes industrielles qui semblent très prégnantes, et particulièrement avérées sur certaines classes thérapeutiques

Les données présentées dans le graphique qui suit correspondent aux données déclaratives issues des fiches de signalement de l'ANSM, rédigées par les laboratoires exploitants lorsqu'ils constatent un dysfonctionnement dans leur chaîne de fabrication.

Ces données de signalement distinguent, de manière analogue aux travaux les plus récents[16] les causes d'origine industrielle, économique et réglementaire.

[14] La mission a notamment comparé les données de chiffre d'affaires des MITM en rupture de stock aux données de chiffre d'affaires du global des médicaments autorisés sur le territoire national. L'exercice a pu être répété sur le prix au gramme d'un échantillon de MITM en rupture de stock, comparé au prix au gramme des médicaments en général. Il en demeure que dans les deux cas les profils de distribution ne sont pas significativement différents. Ces résultats sont présentés en annexe 2, figures 9 à 12.

[15] Le rapport de la FDA d'octobre 2019 a procédé à une analyse comparant les prix à l'unité de prise d'une cohorte de 163 médicaments ayant fait l'objet d'une rupture d'approvisionnement. S'agissant des médicaments injectables, ceux en rupture seraient 77% moins chers que les autres médicaments injectables disponibles sur le marché américain durant la période 2013-2017.

[16] Voir notamment : -Rapport Birgli de 2013 (An evaluation of medicines shortages in Europe with a more in-dept review of these in France, Greece, Poland, Spain and the United Kingdom. Zug : Birgli, 2013);
- Rapport Medicines for Europe de 2017 (Medicines for Europe. Addressing medicines shortages in Europe. Taking a concert approach to drive action on economic, manufacturing and regulatory factors. The Economist healthcare Intelligence Unit, 2017). Ce dernier propose notamment un classement des causes de ruptures de stock par profil de médicaments (médicament soumis à la concurrence vs. médicament sous brevet).

Il ressort du retraitement de ces données collectées sur la période 2015- 2018 :

- **Que près des deux tiers des signalements de ruptures de stock sont associés à des causes d'origine industrielle**, contre 20% des signalements à des facteurs économiques et 10% à 15% des signalements à des demandes de mise à jour réglementaire. Les signalements d'augmentations brutales de la demande, par exemple ceux dus au retrait d'un concurrent ou d'un concurrent en rupture pour cause industrielle ont été classées dans la catégorie « causes économiques ».

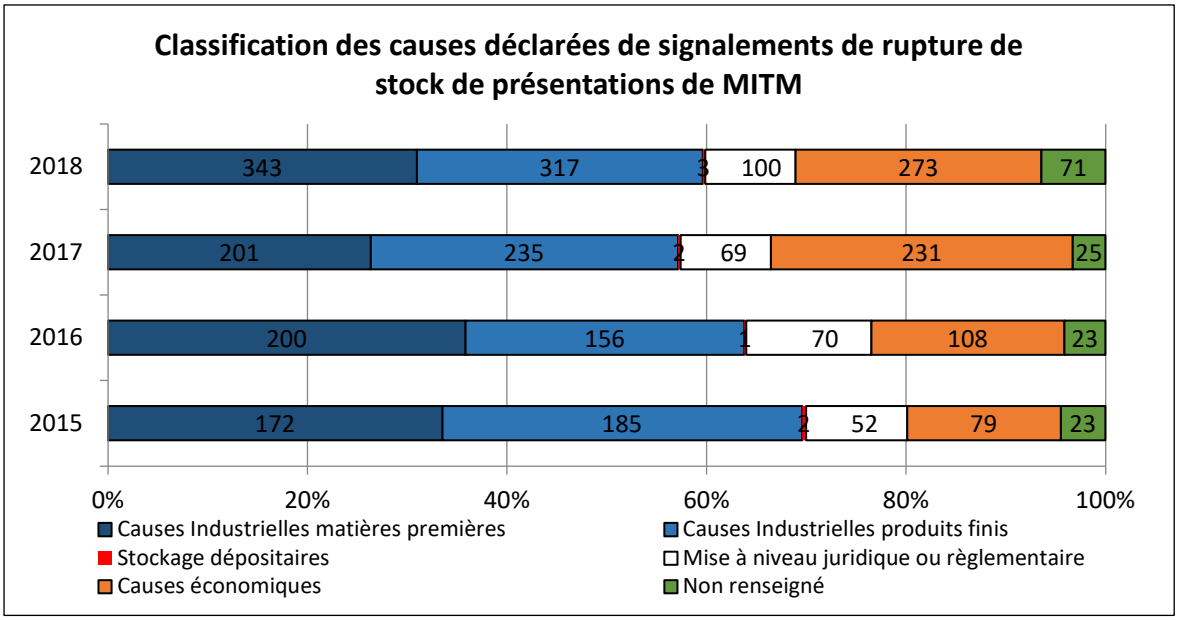


Figure n°4 : Répartition des causes de signalements de ruptures de stock de MITM
Source : Mission, Benhabib A &.al BMJ Open, March 2020[17], données ANSM

- **Que ces causes industrielles sont très fréquemment citées pour certaines classes thérapeutiques**, notamment les anticancéreux et les anti-infectieux. Elles apparaissent aussi très fréquemment citées dans le cas des médicaments cardio-vasculaires, ce qui renvoie essentiellement à l'importance du nombre de présentations contenant des « sartans » et l'importance des signalements de ruptures de stock associées (près d'une centaine de signalements enregistrés à partir de juillet 2018[18])
- Qu'au sein des ruptures identifiées comme étant d'origine industrielle, la répartition est à peu près équivalente entre les ruptures renvoyant à un problème au stade de la production de produit fini et les ruptures renvoyant à un problème au stade du fabricant de matières premières.

2.1.2.2. Des résultats à prendre avec prudence.

Ces résultats sont naturellement sujets à caution, en l'absence d'une typologie de classification des causes unifiée d'un fabricant à l'autre :

- Les industriels ont souvent fait des choix de catégorisation variables, certains industriels ayant fait le choix d'une typologie des causes par nature (industrielle, économique, réglementaire), d'autres par maillon de la chaîne concerné (API, conditionnement, produit fini) ;
- Il est fréquent que les causes industrielles se cumulent avec des causes d'origine commerciale ou réglementaire, et se retrouvent de ce fait « masquées » ou minorées dans les classements proposés par certains fabricants ;
- En conséquence, les typologies existantes offrent une analyse assez variable de la part des ruptures d'origine industrielle dans les pénuries. A titre d'exemple, les chiffres issus de l'enquête

[17] Benhabib A, Ioughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. *The French reporting system for drug shortages : description and trends from 2012 to 2018. An observational retrospective study.* BMJ Open, March 2020

[18] En effet, les causes déclarées pour ces signalements ont chaque fois été associées à une indisponibilité de l'API, sous-catégorie de cause classée dans la catégorie « causes industrielles matières premières ».

publiée par le LEEM[19] à la mi-2018, aboutissent à des estimations bien en-deçà des résultats des données fournies par l'ANSM : pour l'année 2017, 20 % de problèmes seraient liés « à la production elle-même » (contrôles qualité des produits finaux non conformes, défaillances techniques de l'outil de production) et 15% à des problèmes d'approvisionnement liés aux fournisseurs de principes actifs[20].

Toutes les données recueillies par la mission convergent cependant pour montrer l'importance des causes industrielles, qui sont selon les classements la première ou la deuxième cause de pénurie derrière les causes imputées à une origine commerciale (désajustement offre-demande, fluctuations imprévues du marché), qui au demeurant peuvent traduire une incapacité de l'outil industriel à monter rapidement en puissance.

La mission s'est interrogée sur la part de ces causes industrielles dans l'augmentation récente des ruptures de stock. Elle a fait l'hypothèse que l'augmentation du nombre de DCI en rupture, après une période de stabilité entre 2013 et 2017 (cf. supra) est un indicateur de l'importance croissante des problèmes situés en amont de la chaîne. Seule la mise en place d'un système de gestion automatisé exhaustif, qui fera l'objet d'une recommandation urgente, permettra d'objectiver cette assertion.

2.1.2.3. Des causes industrielles aux effets ressentis comme plus profonds et plus durables, ce d'autant plus qu'elles proviennent de l'amont de la chaîne.

Au-delà des débats sur la fiabilité des données déclarées, il ressort de l'ensemble des échanges conduits par la mission que les ruptures de stock de médicaments dont la cause est l'indisponibilité du principe actif sont perçues comme à la fois plus durables et plus profondes dans leurs effets. Certains redoutent une crise de six ou douze mois qui toucherait simultanément plusieurs API, et jugent plus « gérables » les ruptures de stock renvoyant à un dysfonctionnement du façonnage, en l'état du paysage concurrentiel.

L'analyse des données quantitatives mettant en lien les causes déclarées avec les durées déclarées ne permet toutefois pas d'étayer totalement cette perception (cf. annexe 3 schémas n°7) : les ruptures renvoyant à des « causes industrielles liées aux matières premières », bien que généralement plus longues n'apparaitraient pas, sur longue période, significativement plus durables que les autres types de ruptures d'origine industrielle[21].

2.2. A l'origine des ruptures, l'adaptation de la chaine de production du médicament à la mondialisation, la concurrence et l'augmentation des exigences réglementaires

2.2.1. En préambule : un défaut de moyens publics modernes d'analyse de la chaine de production réelle du médicament

Aux termes de sa lettre, il était demandé à la mission de « détailler les dispositifs de gestion des points de faiblesse par les industriels et d'examiner les dispositifs à mettre en place pour renforcer leur maîtrise des risques ». Ceci suppose que les pouvoirs publics soient en mesure d'accéder à une information de qualité suffisante concernant les conditions de production, ce qui est théoriquement

[19] Enquête effectuée sur l'année 2017 menée auprès d'une centaine de laboratoires exploitants.

[20] Contre 25% pour les causes renvoyant « au manque de capacité et de flexibilité de la production » (croissance rapide de la demande mondiale, aux évolutions des marchés ainsi qu'à la diversité et la complexité croissante des processus de production et des contrôles qualité, qui entraînent des délais de production de plus en plus longs et une limitation de la capacité des laboratoires à s'ajuster aux besoins), et 23% pour les causes liées à des « fluctuations imprévues du marché » (accroissement imprévu du besoin, compensation de la rupture de stock d'un laboratoire concurrent, etc).

[21] Ces résultats s'appuient toutefois uniquement sur les fabricants qui déclarent être en mesure de prévoir la durée de rupture. A titre d'exemple, en 2018, 34% des déclarants n'avaient pas pu estimer une durée de rupture de stock. Cette proportion est largement représentée par les signalements de ruptures de stock de valsartan. En effet, les fabricants confrontés devant une difficulté technique inédite n'ont pas été mesure de prévoir une durée de rupture alors qu'a posteriori cette durée a été supérieure à six mois. Or, la capacité d'estimation des durées de ruptures renvoyant à des « causes industrielles liées aux matières premières » apparait tendanciellement plus faible, aboutissant vraisemblablement à une sous-déclaration pour cette catégorie de ruptures.

le cas, et de procéder à une analyse prédictive des maillons faibles, ce qui n'est pratiquement pas le cas.

En effet, au-delà des différentes cartographies disponibles (cf. encadré n° 2) il ressort des échanges une insuffisante capacité des pouvoirs publics à analyser dans des conditions efficientes l'information dont ils disposent réglementairement sur la localisation des sites de production de chaque spécialité.

L'ANSM dispose de droit de nombreuses données relatives au lieu de production des médicaments :

- **L'AMM** : le dossier répertorie les sites de production des médicaments et de l'API enregistrés au moment de l'octroi de l'AMM. Ces données sont mises à jour en cas de changement des sites de production. Tout changement des producteur(s) intervenant dans la chaîne de la fabrication doit faire, selon la réglementation, l'objet de variations mettant à jour le dossier d'AMM ;
- **Les États des lieux (EDL) annuels** : ces documents sont remis chaque année par les exploitants de médicaments en France. Dans le cas de fabricants, le document présente en annexe la liste des API utilisés accompagnée de leur localisation ;
- **Les plans de gestion des pénuries (PGP)** : ces documents, à caractère confidentiels, présentent les mesures mises en œuvre par les exploitants de MITM faisant l'objet d'un PGP pour lutter contre les éventuelles ruptures de stock.

Ces documents ne sont cependant pas totalement exploitables en l'état :

- Les dossiers d'AMM comportent des données relatives aux sites de fabrication mais ne renseignent pas sur le ou les sites réellement actifs à date : les déclarations incluent le plus fréquemment plusieurs sites dont un seul est effectivement mis en fonction (les autres étant validés à titre de « backup » mais pas nécessairement en situation de lancer instantanément une production de lots).
- Ainsi, si l'AMM permet de savoir quelles capacités théoriques pourraient être utilisées, elle n'offre pas un tableau représentatif de la réalité de la production ;
- Les EDL sont des documents plus précis, mais ils souffrent de deux lacunes : ils ne font pas l'objet d'une téléprocédure et sont donc stockés sous forme « brute » pdf sur les serveurs de l'ANSM, sans possibilité de traitement systématique. Ils n'incluent par ailleurs généralement aucune précision concernant les sites de fabrication du conditionnement et le fabricant de substance active dans le cas où la fabrication est réalisée hors de France ce qui représente la majeure partie des exploitants ;
- La mission a saisi manuellement les données relatives à l'année 2018, ce qui a permis d'étayer certaines de ses conclusions (cf. encadré n°6) ;
- Les PGP, dont le contenu n'est pas normalisé, ne comportent pas toujours d'informations concernant les sites de conditionnement et de fabrication des principes actifs. Par ailleurs, en l'absence de format de référence, ils présentent l'information de manière très hétérogène et ne font par conséquent pas l'objet d'un traitement automatisé des données ;
- S'agissant des données disponibles au niveau européen, elles ne fournissent qu'un tableau partiel des sites de production : la base de l'Agence européenne du médicament (EUDRA-GMDP) ne recense parmi les fournisseurs de substances actives que ceux implantés dans un Etat de l'Union européenne ; celle du Conseil de l'Europe (EDQM) renseigne sur les fabricants de principes actifs pour les seuls détenteurs d'un CEP[22,23]. Les données relatives aux sites de production sont parfois disponibles au niveau des groupements d'achats hospitaliers, dont certains retracent la diversité des sources de matières premières, des usines de fabrication ou encore la localisation des stocks, mais cette information ne donne pas lieu à consolidation au niveau national.

[22] Un nombre de fabricant de principes actifs rapportés comme pouvant être important ne sollicitent pas de CEP mais un certificat équivalent aux yeux des autorités sanitaires autorisant les mises sur le marché de médicament à savoir le Drug Master File (DMF).

[23] Certificat de conformité à la pharmacopée européenne.

Cet enjeu de transparence et de normalisation des données transmises est aujourd'hui correctement pris en compte par l'ANSM : les informations relatives aux sites de fabrication (conditionnement primaire et secondaire, substance active) seront dorénavant incluses (dans un format normalisé) parmi les données requises dans le cadre de l'état des lieux annuel. Cette évolution devrait être opérante dans les prochains mois.

Il serait intéressant que cette démarche de normalisation s'accompagne de la mise en place d'une téléprocédure pour la déclaration des EDL permettant d'intégrer certains éléments dans des bases de données centralisées de l'ANSM.

Par ailleurs, dans le cadre de l'élargissement de l'obligation de constituer des PGP, conséquence des mesures inscrites dans la LFSS pour 2020, il serait opportun de standardiser les formats de ces PGP (notamment s'agissant de la description des étapes de fabrication des médicaments) et de prévoir, au moins pour partie, une téléprocédure analogue.

Ce travail pourrait être prolongé sous la forme d'une base de données structurée permettant de disposer d'une photographie « à date » de l'ensemble des processus industriels. Cet enjeu de normalisation des données déclarées va bien au-delà de la seule liste des produits en rupture pour inclure l'ensemble des MITM.

Disposer de cette base permettrait d'identifier, par les méthodes appropriées d'analyse de données, des situations de fragilité dans la chaîne de production, notamment du fait de la concentration de certaines étapes de la production sur un seul, ou sur un très petit nombre de fabricants de principes actifs ou de façonniers de mise sous forme pharmaceutique (cf. infra 2.2). Cette donnée contribuerait à la prévention des ruptures en autorisant les pouvoirs publics à favoriser l'émergence de projets industriels alternatifs.

Cette base de données pourrait par ailleurs préfigurer la création d'une base de données référençant les sites de production d'API au niveau européen (EDQM ou EUDRA-GMDP).

Recommandation n°1. **Mettre en œuvre une téléprocédure pour les EDL et les PGP permettant de standardiser l'information et donc de la centraliser dans les bases de données de l'ANSM en vue d'un traitement systématique et rapide des situations de ruptures de stock, lorsqu'elles surviennent. Cette recommandation peut constituer un palliatif court terme en attendant la mise en place de la recommandation n°2, ou constituer un produit dérivé de la mise en œuvre de cette dernière.**

Recommandation n°2. **Constituer, sur la base des informations présentes dans les dossiers d'AMM et celles requises dans les états des lieux rénovés et numérisés par la téléprocédure, une base de données incluant l'ensemble des sites de production pour l'ensemble des MITM, sous l'égide de la direction de l'inspection de l'ANSM. Cette base devrait être dotée des outils d'analyse de données permettant l'identification de maillons faibles en raison de la concentration, sur un seul acteur ou sur un petit nombre d'acteurs, d'une ou plusieurs étapes de production d'une présentation donnée, quel que soit le nombre d'exploitants présents sur le marché.**

Ce travail « ligne à ligne » ne dispense pas d'une réactualisation à échéance régulière du travail de cartographie globale des sites de production des matières premières et de façonnement, qui demeure fragmentaire en l'état en l'absence de système automatisé de mise à jour (cf. encadré n°2)

Encadré n°2: Un manque de ressources disponibles concernant les recompositions de la chaîne de production

La mission a pris connaissance des différentes études réalisées sur le sujet, qui incluent généralement une analyse des stratégies concurrentielles et de diversification déployées par les fabricants[24]. Elle a également pu en constater les limites, la dernière étude de dimension européenne datant en effet de 2009, avec un accent particulier sur les façonniers[25].

Une réactualisation à échéance régulière du travail de cartographie globale des sites de production des matières premières et de façonnage apparaitrait en tout état de cause nécessaire.

À noter que la demande ministérielle évoque « l'établissement d'une cartographie des sites de production potentiels sur le territoire européen, visant à la fois les fabricants et les fabricants de principes actifs ». Cette mesure fait écho à une demande portée par une partie de l'industrie.

Le dernier rapport du CSIS. qui évoque la mise en place d'une structure d'échanges entre les professionnels, les associations d'usagers et les pouvoirs publics, dont l'objectif serait « de caractériser le degré de dépendance, en identifiant notamment les compétences et les capacités de production disponibles, et d'identifier les maillons à renforcer (activités de fabrication de substances actives à maintenir ou à relocaliser, site de fabrication de produits de santé dont le degré de fiabilité doit être garanti) », en vue de promouvoir cette démarche au niveau européen.

Cette cartographie aurait vocation à inclure également les fabricants et façonniers localisés hors Europe. L'enjeu serait à la fois de matérialiser, à une échelle consolidée, la concentration de la production sur un petit nombre de principes actifs, mais aussi d'identifier les mesures de soutien à mettre en place de manière prioritaire. Cette cartographie devrait par ailleurs analyser la santé économique de ces sites et estimer leur pérennité.

Ce travail, réalisé avec l'appui du LEEM, du GEMME et du Syndicat de l'industrie chimique organique de synthèse et de la biochimie, en lien avec l'ANSM, pourrait s'inscrire dans le prolongement des travaux de cartographie déjà conduits par l'industrie pour la production au niveau français (cf. étude PIPAME évoquée ci-dessus).

Recommandation n°3. **Une fois mise en place à l'ANSM la base de données intégrée des processus de production, lancer pour les maillons jugés essentiels et à risque de rupture, identifiés via la base de données, une étude portant sur les façonniers impliqués dans ces maillons, afin notamment d'identifier les sites ou les lignes de production pour lesquels le maintien en France ou en Europe sont stratégiques et doivent être encouragés. Cette analyse pourrait être conduite par classe thérapeutique, sous la responsabilité du Ministère chargé de la santé et avec le concours du Ministère chargé de l'industrie.**

[24] L'étude « Façonnage » commandée en 2009 au cabinet Xerfi par la DGE en lien avec les fédérations inclut une cartographie du marché français et européen, une analyse des dynamiques et perspectives du marché à horizon 2012, de l'intensité concurrentielle par segment de marché (formes injectables, formes sèches, formes unidoses, etc), des stratégies de croissance, ainsi que des monographies par acteur.

L'étude PIPAME réalisée en 2017 en lien avec la DGE, le LEEM, le SICOS et l'ANSM, portant sur les producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments situés sur le territoire français, inclut une analyse des stratégies concurrentielles, avec un accent sur les stratégies de diversification (en amont de la chaîne, afin d'assurer un contrôle total sur les principes actifs bruts, intermédiaires de synthèse et matières premières; ou bien en aval vers la production pour tiers de médicaments).

[25] Si l'étude « Façonnage » inclut une présentation de certains partenariats avec les fabricants de principes actifs, elle demeure centrée sur les façonniers s'agissant de l'analyse des stratégies de développement et du paysage concurrentiel. Quant à l'étude PIPAME de 2017 mentionnée ci-dessus, elle porte sur les enjeux et les perspectives des seuls producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments situés sur le territoire français.

2.2.2. La chaine de production du médicament s'est délocalisée et recomposée au cours des deux dernières décennies

L'état de structuration actuelle des données (cf. supra 2.1.2) ne permet pas une analyse fine des conditions de production, et a fortiori pas de les relier aux ruptures déclarées. La mission a donc cherché à étayer ses analyses par le traitement de données brutes, les entretiens menés avec les acteurs du médicament et le recours aux précédents rapports, publics et privés, français et étrangers, analysant la situation de la production de médicaments.

Ces différentes sources mettent en avant un mouvement de recomposition de la chaine de production du médicament au cours des vingt dernières années sous trois effets concomitants :

- La désintégration verticale sous l'effet de la concurrence, et notamment du générique ;
- **La mondialisation et le développement des marchés émergents** à la fois sur le versant de l'offre et sur celui de la demande ;
- **Le rehaussement des normes environnementales et sanitaires**, d'abord dans les pays les plus avancés et désormais dans le reste du monde.

2.2.2.1. Une désintégration verticale sous l'effet de la concurrence.

L'arrivée à échéance de nombreux brevets et la promotion des génériques réalisée par les autorités françaises comme dans l'ensemble des pays du monde à la fin des années 90 a accéléré un phénomène tendanciel dans l'industrie du médicament : le recours à la sous-traitance et la fin progressive de l'intégration verticale pour les produits dont le brevet a expiré.

En effet, soumises à la concurrence des génériqueurs, et à l'érosion massive et brutale qu'elle implique pour leurs revenus et leurs résultats sous l'effet conjugué de la baisse de prix et de la perte de part de marché sur les spécialités génériquées, les entreprises innovatrices ont centré leur activité sur les segments thérapeutiques à plus forte valeur ajoutée, permettant le maintien de la rentabilité des capitaux investis. L'organisation subséquente du processus productif pour les molécules génériquées, avec une multiplicité des exploitants et une optimisation des coûts de production dans un contexte de marges laminées, se traduit par le recours à la sous-traitance par des façonniers pour minimiser le coût de chaque étape de production. A contrario, certains façonniers, disposant de la meilleure économie d'échelle, peuvent fournir plusieurs, voire la totalité, des exploitants pour la fabrication d'une spécialité générique donnée. Selon l'étude PIPAME conduite en 2017, plus de 85 % des 92 sites de production de principes actifs français sont tournés vers la production pour tiers (vente à tiers et sous-traitance).

Du fait de la confidentialité des données commerciales, aucun acteur industriel ne dispose d'une visibilité sur les éventuels « goulots d'étranglements » qui peuvent se former au fil de la chaine dans ce contexte.

2.2.2.2. Une internationalisation croissante qui concerne principalement les principes actifs.

Ce mouvement de désintégration verticale a coïncidé dans le temps avec le développement des marchés émergents. Parmi les facteurs « catalyseurs » évoqués par les interlocuteurs de la mission, figurent notamment :

- La part croissante des marchés émergents dans la consommation de soins : la croissance mondiale de la consommation de médicaments, qui est soutenue et devrait se situer en moyenne à un niveau de 3 à 6 % sur la période à venir[26], est portée notamment par l'accès de populations importantes aux soins en Chine, en Inde et plus largement dans les pays émergents, portés par une croissance de 5 à 8 %. Dès lors, l'implantation de nouvelles capacités de production pour servir ces marchés s'est, logiquement, faite prioritairement dans ces zones, d'autant que les

[26] The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023, IQVIA Institute, février. 2019

contraintes environnementales et le coût du travail y étaient initialement moindres que dans les pays de l'Ouest.

- Ces nouvelles usines sont désormais conçues selon les normes les plus modernes, bénéficient d'un marché local important (effet d'échelle) et conservent donc leur avantage compétitif malgré la hausse des coûts du travail observée dans les marchés émergents.

2.2.2.3. La montée en qualité sanitaire et environnementale de la production de médicaments.

En l'état des ressources disponibles, la mission n'a pas pu spécifiquement pointer des décisions de délocalisation dues aux contraintes environnementales et déterminer dans quelle mesure l'exigence d'investissements de dépollution très coûteux par les autorités françaises ou européennes a pu précipiter les décisions d'abandon de production de certaines molécules, de fermeture de sites, de cession de certaines usines ou de report d'investissement.

Les normes environnementales et sociales ont cependant été soulignées par de nombreux acteurs comme jouant un rôle dans les ruptures de stocks (dans certains cas, des décisions à visée environnementale ont été l'élément déclencheur d'une rupture, en mettant une usine à l'arrêt) et ont, de manière globale, relevé leur niveau au cours des vingt dernières années, de manière continue, mais à un rythme différent sur des continents distincts.

Ainsi, notamment, la mise en œuvre du règlement européen REACH en 2007 a été perçue comme une contrainte majeure par les acteurs de la chimie européens, parmi lesquels les fabricants d'API. En France, les procédures de surveillance et de mise en œuvre des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), de consultation du public et d'autorisation environnementale en général ont été renforcées ce qui conduit, dans la plupart des industries, à des allongements de la durée de la décision administrative (il faut compter au moins 9 mois en procédure accélérée pour une autorisation ICPE).

En matière sanitaire, des contrôles additionnels ont été rendus obligatoires. Ces derniers améliorent la qualité du médicament mais contribuent à rallonger les délais de libération des lots et augmentent le risque d'invalider certaines productions, ce qui peut contribuer à ralentir la productivité industrielle, d'autant qu'il convient d'amortir les éventuels investissements consentis pour augmenter la qualité.

Ces éléments ont pu jouer un rôle différenciant dans les choix d'investissement sur la période, les normes environnementales n'étant pas équivalentes entre l'Union européenne et certains pays d'Asie, de même que les écarts, réels ou perçus, entre les pratiques de contrôle.

Aujourd'hui, l'application, à l'évidence bienvenue, de normes strictes sanitaires à travers le monde, et le rattrapage rapide de la Chine en matière environnementale et sanitaire, est en revanche sans conteste un facteur de rupture de stock. À titre d'exemple, le plan « blue sky » appliqué par le gouvernement Chinois entraine la mise à l'arrêt de nombreuses installations industrielles polluant l'air pendant plusieurs mois dans l'année, parmi lesquels des sites de précurseurs chimiques liés au médicament (14 000 sites fermés en 2017[27]). Certains sites indiens ou chinois ont aussi pu se voir suspendre sur de longues périodes leurs certificats GMP entrainant un des manques importants dans la chaine d'approvisionnement à l'échelle mondiale.

Sur le long terme, l'augmentation de la qualité environnementale et sanitaire du médicament contribue à modifier la chaine de production en nécessitant l'investissement dans l'outil productif ou en contribuant à la sortie du marché de certains acteurs.

[27] Données fournies par Ethypharm.

2.2.2.4. Résultat : une production plus délocalisée, mais à des niveaux différents selon le stade de production.

Au final, s'agissant des API, selon une étude de 2016 pilotée par l'Agence européenne du médicament, parmi les 458 sites inspectés considérés d'un intérêt commun pour les neuf autorités visées par l'enquête[28], 226 sont situés en Inde et 165 en Chine.

En revanche, la localisation des sites de mise sous forme demeure encore concentrée en Europe pour le marché européen : la proximité des clients, le dimensionnement des usines, préexistantes, pour la taille des marchés et les règles sanitaires ad hoc plaidant pour une fabrication relativement locale :

- Selon les chiffres fournis par l'EMA en 2017, près de 40 % des médicaments finis commercialisés dans l'Union européenne proviennent de pays tiers.
- Les données fournies par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament du Conseil de l'Europe (EDQM) montrent la répartition des établissements pharmaceutiques titulaires de CEP[29] pour la production d'API. Elles font ressortir que sur 1250 de ces établissements en 2019, 36% sont situés en Europe, 25 % en Chine et 23% en Inde. Cette proportion est cohérente avec les données issues du rapport de la FDA d'octobre 2019 qui indique que 31% des API sont produits sur le territoire européen. Ces données présentent toutefois un biais dès lors que seuls un tiers des médicaments commercialisés dans le monde disposeraient de CEP. Il réside un second biais dans la mesure où un CEP est délivré à un établissement qui peut avoir la responsabilité d'un ou plusieurs sites de fabrication d'API.

2.2.3. En conséquence, une chaine de production moins documentée, plus éclatée et moins robuste

La conséquence de long terme de ce mouvement est la création d'une chaine de production du médicament beaucoup moins lisible que précédemment : pour chaque molécule, plusieurs exploitants peuvent fournir les spécialités, sans possibilité pour eux de savoir s'ils ont recours à des usines différentes ou à la même usine à chaque niveau de la chaine de production.

Or, des « goulots d'étranglements » dans la chaine de production, qui se sont créés naturellement, sous l'effet de l'optimisation et de la concurrence, peuvent ainsi être masqués aux yeux des fabricants (qui ne sont pas toujours au courant de la concentration de leurs fournisseurs) et se retrouver à plusieurs niveaux de la chaine.

Ce phénomène de concentration et la raréfaction des sites de production de principes actifs est à la fois évoqué par l'ensemble des acteurs, vérifié à l'échelle des cas de ruptures décrits à la mission (cf. encadré n° 3) mais assez faiblement documenté en Europe[30].

Cela complique l'identification de fournisseurs alternatifs par les laboratoires en cas de problème avec le fournisseur habituel, qu'il s'agisse de problèmes au niveau de l'appareil productif (accident, non-conformité aux standards de qualité…) ou de capacité de production.

En outre, chaque étape de la chaine fonctionnant en flux tendu, elles n'ont pas les moyens de compenser d'éventuelles hausses inattendues de la demande, que ce soit en raison d'un défaut de

---

[28] EMA, AIFA (Italie), ANSM (France), DKMA (Danemark), MHRA(Grande-Bretagne), EDQM (Conseil de l'Europe – Pharmacopée européenne), FDA (USA), TGA (Australie), OMS.

[29] Le CEP est un certificat d'adéquation aux monographies de la pharmacopée européenne ou une certification d'adéquation des monographies de la pharmacopée européenne. Ce certificat, délivré par la Division de la Certification des Substances de la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM), n'est délivré que lorsque le fabricant de tout médicament fournit une preuve de la qualité du produit qui est ensuite convenablement gardé par les monographies importantes de la Pharmacopée européenne. Un dépôt d'AMM nécessite de justifier de la qualité de l'API fabriqué et un CEP peut justifier de cette qualité - mais cela n'est qu'un mode de justification possible.

[30] Les seules données accessibles par la mission datent de 2013 et concernent les Etats-Unis : selon les données recueillies par l'institut IMS4 de collecte et d'analyse de données de santé, plus de 50 % des produits inscrits en rupture d'approvisionnement sur la liste de la FDA en octobre 2011 ne disposaient que de deux fournisseurs ou moins.

production ou d'une augmentation de la demande mondiale, d'autant plus que les délais de (ré)activation de nouveaux sites de production (industriels et administratifs) ne permettent pas non plus de répondre aux pénuries en moins de quelques mois.

Encadré n° 3 : Le cas de l'amoxicilline en injection
Selon l'Académie nationale de pharmacie, il n'existe désormais plus que trois fournisseurs au niveau mondial dont deux sites européens (Autriche et Espagne) et une source chinoise. Or, à la suite d'une inspection conduite en 2015 par la DQEM et l'autorité sanitaire roumaine, le site de production chinois a vu son CEP suspendu et un avis de non-conformité publié sur la base communautaire EudraGMD ce qui concentrait la production sur deux sites seulement.

2.2.4. Une absence de corrélation systématique entre choix de localisation et ruptures

L'analyse sémiologique qui a été menée sur les ruptures de ces dernières années permet de pointer les raisons invoquées pour les ruptures de stock qui ont fait l'objet d'une déclaration de la part des exploitants auprès de l'ANSM. Elle permet aussi de dresser un « portrait-robot » du médicament le plus fréquemment en rupture. Les données disponibles concernant les causes profondes des ruptures d'origine industrielle, et les corrélations entre choix de localisation et ruptures, apparaissent toutefois limitées.

Les études disponibles et les données auxquelles la mission a pu accéder permettent cependant de mettre les éléments suivants en avant :

- En premier lieu, la localisation lointaine des API n'est pas apparue à la mission comme un facteur en soi de risque de pénurie : rien n'indique que proportionnellement, les médicaments dont l'API est produite hors d'UE ont subi plus de ruptures de stocks.
- Au contraire : les médicaments chimiques anciens qui ont le plus subi des ruptures de stock faisaient souvent appel à des canaux de sourcing « historiques » comme l'indique l'analyse sommaire de la mission (cf. encadré n°6).

Selon les données fournies par le LEEM, sur les 15 % de causes renvoyant à un problème lié à la fourniture de principe actif, la mondialisation de la production, à savoir la répartition internationale des sites de production, est assez peu indiquée comme source directe de rupture (1,6 %), contrairement au faible nombre de sites producteurs, à l'absence de solutions alternatives en cas de problème, et à l'absence de réponse de ces sites aux fluctuations imprévues du marché[31].

A l'appui des cas d'école les plus récents, l'ensemble des interlocuteurs de la mission invitent à relativiser l'idée que les ruptures d'origine industrielle renverraient à un strict problème de délocalisation (cf. encadré n° 4) et ont rappelé que la concentration des capacités de production sur un petit nombre de fabricants n'a rien de spécifique à la production hors Europe.

[31] 6,2% correspondent à une défaillance de l'outil de production du fournisseur induisant un retard voire un arrêt d'approvisionnement (n'ayant pas pu être compensée par un approvisionnement chez un autre fournisseur), et 2,7% à un défaut de qualité de la matière première reçue par les laboratoires. On observe aussi 4,3% de ruptures liées à des fluctuations du marché non anticipées par le fournisseur.

Encadré n° 4 : Une répartition ubiquitaire des ruptures

Le cas des ruptures de stock de corticoïdes notamment par voie orale est un exemple d'un cas de rupture franco-européen. Le principe actif fabriqué en Italie du Nord est ensuite façonné en France. Une inspection menée par l'ANSM a constaté un dysfonctionnement du calibrage des lignes de conditionnements secondaires comme étant à l'origine de plus 6 mois de rupture de stock sur le territoire national.

L'acide valproïque traitement majeur de première intention contre les épilepsies tonico-cloniques est fabriqué sur un site basé à Mourencx réalisant plus de 70% de la production mondiale est un exemple d'une rupture franco-française. Une inspection a constaté un rejet massif de résidus de cet antiépileptique dans l'atmosphère au-dessus des normes sanitaires. Le site a dû être fermé en conséquence durant l'installation de nouveaux filtres.

Ces exemples sont à rapprocher des tensions créées sur le marché par le durcissement de la politique environnementale chinoise : autour de certaines zones urbaines, les usines chimiques ont été fermées et délocalisées, ou subissent des restrictions de fonctionnement sur des durées longues (jusqu'à 6 mois) qui ont considérablement tendu l'approvisionnement en certaines matières premières. Dans le cadre du renforcement de sa politique de régulation environnementale, la Chine a pris la décision, à partir d'octobre 2017, de couper l'approvisionnement en électricité de certaines grandes zones industrielles. La mission n'a cependant pas pu pointer de pénurie importante due à ces fermetures.

Encadré n°5 : zoom sur le cas-type des sartans

Au début du mois de juillet 2018, une nouvelle procédure de contrôle de la qualité de lots a mis en évidence une impureté dans un des seuls sites mondiaux fabricant le principe actif valsartan. Ce défaut de qualité a entraîné un rappel de lot mondial de toutes les spécialités pharmaceutiques à base de valsartan. Les enquêtes de contrôle qualité réclamées par les agences sanitaires du monde notamment l'EMA et l'USFDA ont ensuite conclu aux rappels de lots des autres principaux « sartans » dont une partie de la synthèse est commune à celles du valsartan. Ce cas d'école a démontré que pour ce médicament ancien, à fort volume de vente et largement soumis à la concurrence les capacités de fabrication de substance active se résumaient à un site au niveau mondial. Les enquêtes de sourcing back ne permettant pas d'identifier un acteur proposant des capacités de fabrication équivalentes. La rupture de stock de valsartan s'est traduite pour les laboratoires exploitants, notamment français, par une chute de leurs ventes et de leurs chiffres d'affaires associés.

Une corrélation assez forte apparait en revanche entre ruptures et phénomènes de concentration (encadré n°6).

Encadré n° 6[32]: Les données de localisation issues du retraitement réalisé par la mission.
La mission a procédé à la saisie ligne à ligne des identités des fournisseurs et fabricants de substances actives des sous-traitants basés sur le sol français, retracées dans les états des lieux (EDL). Chaque année, ces EDL sont remis à l'ANSM par les laboratoires exploitants commercialisant des spécialités médicamenteuses en France. 1127 fiches sont répertoriées pour l'année 2018 (figure n°5).
Ce retraitement présente deux biais : seules les fiches correspondant à des sites produisant des substances actives sur le sol français contiennent des informations sur leur provenance (en annexe C des EDL) ceux-ci représentant une minorité d'EDL. Par ailleurs, un certain nombre de fiches contiennent des informations inexploitables, ou manquantes, compte-tenu de la faible standardisation des EDL. Cette analyse mériterait donc d'être complétée par une analyse portant sur tous les fabricants de médicaments vendus en France, qu'ils soient ou non localisés sur le sol français.
L'analyse[33] de la répartition géographique de ces fournisseurs et fabricants d'API montre que la majorité de ces sites sont situés en Europe. Cela tendrait à démontrer que les producteurs de médicaments situés en France sourcent davantage leurs matières actives localement, aux trois quarts sur le continent européen.

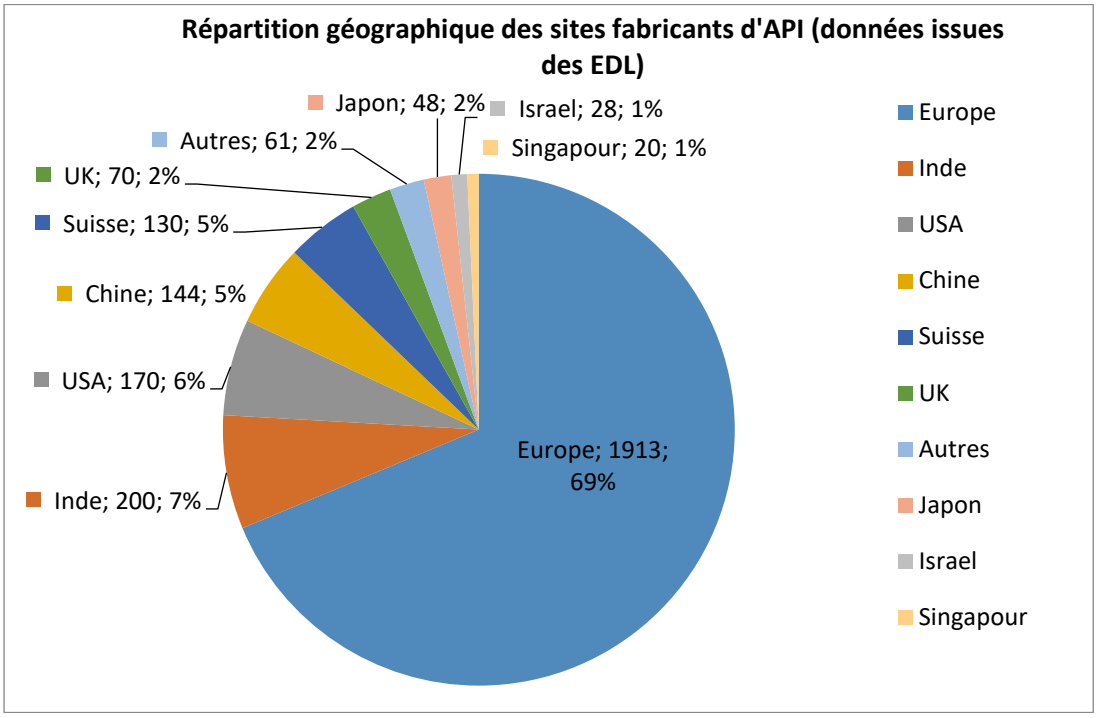


Figure n° 5 : Localisation des fabricants et fournisseurs de matières actives pour les médicaments fabriqués sur le sol français
Sources : Mission, Données ANSM

Sur cette base, la mission ne conclut pas à une augmentation excessive du risque de pénurie en raison de la localisation des usines de fabrication de médicaments. En effet, il apparait que les augmentations des ruptures de stocks résultent bien plus d'une mise sous tension généralisée de la chaine de fabrication, due à la baisse des marges, à l'augmentation de la concurrence, l'optimisation de l'outil industriel et l'augmentation de la demande.

Ce constat ne doit pas obérer l'augmentation des risques que fait planer cette situation :

- **En termes industriels** : le savoir-faire permettant éventuellement le développement de l'innovation future se nourrit de l'expérience accumulée sur les sites industriels. Ces derniers sont aussi un vecteur d'attractivité pour le développement local de molécules innovantes en petites quantités, facilitées par la proximité géographique ;

[32] Les résultats sont présentés en annexe 2.
[33] Détaillée en annexe 2 du présent rapport.

- **En termes économiques** : la fabrication de principes actifs reste une activité économique rentable, et dont la rentabilité pourrait fluctuer au cours du temps, notamment en fonction des tensions d'approvisionnement. Ne pas abandonner cette partie de la chaine de valeur protègerait contre le risque de fuite de valeur dans le médicament ;
- **En termes de souveraineté** : les autorités politiques doivent décider si la production de certains MITM nécessaires à assurer la sécurité sanitaire de la population française ou européenne doit pouvoir se faire intégralement sur le sol européen. Dans ce cas, la situation d'importateur net de 80 % des principes actifs devrait être considérée comme une faiblesse d'autant plus importante que ces productions sont concentrées sur les territoires de deux Etats (Inde et Chine) ;
- **En termes de protection contre des événements extrêmes** : la concentration des moyens de production rend la chaine de production très vulnérable à des événements extrêmes d'origine naturelle, qui risquent de voir leur fréquence augmenter en raison du dérèglement climatique, ou d'origine humaine, comme d'éventuels conflits coupant certains canaux logistiques. Le cas de pandémies entrainant un blocage des moyens de transports est aussi à prendre en compte. Dupliquer les moyens de production, et produire en partie sur le territoire européen, diminuent les risques d'affecter la totalité de la chaine en cas de tels événements.

La seconde partie de ce rapport étudiera des propositions ayant vocation à maintenir ou développer l'outil industriel européen en matière de production de médicaments.

3. Une difficulté à caractériser les causes de nature industrielle des pénuries

3.1. Un enjeu de ciblage des médicaments indispensables appelant une réponse publique renforcée

La lettre de mission demandait de travailler sur l'« identification de maillons critiques au regard de la sécurité d'approvisionnement et les points de vigilance, en termes de principes actifs et de médicaments ».

Dans un même ordre d'idées, l'ensemble des acteurs interrogés par la mission évoque la nécessité de travailler de manière ciblée sur les ruptures, à rebours d'une approche à visée exhaustive (« vue d'avion des pénuries » selon les termes de l'Académie nationale de pharmacie), et d'identifier les molécules appelant à une réponse publique renforcée, à partir d'une analyse précise du risque de pénurie. Il existe 2800 principes actifs enregistrés[34] sous différentes formes pharmaceutiques et il serait illusoire de maîtriser à l'échelle nationale la totalité de la production.

Diverses tentatives de catégorisation/ciblage des médicaments essentiels, coexistent aujourd'hui. Mais, outre qu'elles épousent des contours variables, parfois source d'incertitudes pour les acteurs, elles font une place inégale au risque de rupture et à la question des alternatives thérapeutiques et, surtout, aucune d'entre elles ne s'appuie sur une analyse systématique et exhaustive des données, faute d'outil structuré de gestion.

3.1.1. Des typologies aux contours variables

Plusieurs définitions coexistent aujourd'hui, dont les contours n'apparaissent pas toujours stabilisés :

- Les MITM sont les « médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients »[35].

[34] Données ANSM, Rapport d'activité 2016.
[35] Article L. 5111-4 du code de la santé publique

Il ressort des échanges une interprétation possiblement variable de ces critères réglementaires et des lignes directrices données par l'ANSM[36], que les récents épisodes de tension sur les corticoïdes ont permis de mettre en avant : l'ANSM indique avoir relevé à cette occasion des différences significatives dans les choix de classement en MITM - tenant par exemple à la prise en compte, plus ou moins systématique selon les fabricants, de l'existence d'une alternative thérapeutique. Certains fabricants indiquent avoir procédé à des réajustements suite à cet épisode[37].

- Les MITM devant faire l'objet d'un plan de gestion des pénuries sont ceux « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat ».

En l'état des textes, les critères réglementaires de déclenchement des PGP[38] (pouvant alternativement inclure, de manière non cumulative, l'existence d'alternatives thérapeutiques, la part de marché de l'industriel, l'existence d'éventuels points de fragilité dans la chaîne d'approvisionnement) sont diversement interprétés par les industriels : certains indiquent par exemple avoir mis en place leur propre pondération des critères portant sur la part de marché, le nombre d'acteurs en présence et la durée des ruptures.

- La notion de médicament indispensable au sens de l'accord-cadre[39], fondée sur la seule absence d'alternative thérapeutique ne coïncide ni exactement avec la notion de MITM ni avec la définition de médicament essentiel proposée par l'Agence européenne du médicament en 2013 et actualisée en 2016, ce qui peut être source de confusion selon l'ensemble des fabricants interrogés par la mission.

Si l'ANSM juge peu opérante la solution qui consisterait à renverser la charge de la preuve et à prévoir la détermination d'une liste des MITM par les pouvoirs publics, un travail de clarification des critères gagnerait à être conduit, afin d'éviter des divergences d'interprétation entre fabricants. La plupart des acteurs interrogés par la mission s'étonnent par ailleurs de constater l'absence de liste publique des MITM, au regard notamment de la définition du "Service médical rendu important" tel que défini par les règles de l'évaluation.

En tout état de cause, l'extension, dans le cadre du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, de l'obligation pour les laboratoires d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries à l'ensemble des MITM, et pas seulement aux MITM pour lesquels une rupture ou un

---

[36] On entend par MITM, au sens de la documentation disponible sur le site de l'ANSM, les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement : i) est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ii) OU représente une perte de chance importante pour les patients au regard du potentiel évolutif de la maladie ; iii) OU pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées et disponibles en quantité suffisante sur le territoire national.

[37] Certains d'entre eux indiquent par exemple prendre désormais en compte tous les CIP avec critères « perte de chance/dommage sévère et/ou irréversible/mise en jeu du pronostic vital » qu'ils disposent ou non d'une alternative thérapeutique sur le marché.

[38] Le décret du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments fixe les critères permettant d'identifier les MITM pour lesquels les industriels ont dû mettre en place un plan de gestion de pénurie à compter du 20 janvier 2017. Il revient aux exploitants d'identifier les MITM pour lesquels ils doivent mettre en place des PGP, au sein des classes thérapeutiques visées par les arrêtés du 26 et 27 juillet 2016, en fonction de deux séries de caractéristiques (non cumulatives) précisées par le décret :
i) Caractéristiques liées à l'état du marché pour la spécialité concernée (au regard de l'importance de la part de marché du médicament en France, de l'absence de médicaments alternatifs contenant la même substance active ou appartenant à la même classe thérapeutique et disponibles en quantités suffisantes sur le territoire) ;
ii) Caractéristiques liées au processus de fabrication du médicament (fragilités inhérentes à la fabrication du médicament, liées notamment à l'absence d'autres sites de fabrication ou de conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement, ou à la complexité des opérations de fabrication, de conditionnement, de stockage ou de transport du médicament).
La liste correspondante est transmise annuellement à l'ANSM.

[39] *« Spécialité pharmaceutique répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert en cas de disparition du marché », au sens de l'article 16 de l'accord-cadre.*

risque de rupture présenterait pour les patients un risque grave et immédiat, plaide pour une clarification rapide des critères associés.

Recommandation n°4. **Clarifier, sous pilotage des comités d'interface de l'ANSM et après avis de la HAS, les critères devant présider, en sus du service médical rendu important, à la classification d'un produit et de ses alternatives en MITM, et instaurer un principe d'open data sur le contenu de la liste des MITM, l'établissement de cette liste demeurant de la responsabilité des exploitants.**

3.1.2. Des risques de ruptures qui sont inégalement pris en compte par les catégories existantes

Outre les incertitudes entourant les différentes qualifications existantes, les risques de rupture dans la chaîne d'approvisionnement et l'existence d'alternatives thérapeutiques sont aujourd'hui inégalement pris en compte :

- S'agissant des MITM : si l'ANSM est d'ores et déjà amenée à gérer de façon rapprochée, avec les industriels, les ruptures de stock pour les MITM pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante, la notion d'alternative thérapeutique n'est pas prise en compte de manière systématique lors de la catégorisation en MITM (cf. supra). Quant aux risques liés à la capacité d'approvisionnement, ils ne rentrent pas formellement dans la qualification des MITM ;
- Les fabricants de génériques relèvent que la notion de médicaments essentiels au niveau européen est généralement plus « contextualisée » [40] et laisse une plus grande place à l'analyse de la situation de marché ;
- S'agissant des MITM soumis à l'obligation de constituer un PGP : les critères liés au risque de rupture (résultant de fragilités inhérentes à la fabrication du médicament ou de conditions de marché particulières) peuvent être pris en compte, mais ce choix est laissé à l'appréciation du fabricant : l'introduction récente de la notion de PGP renforcé dans la feuille de route ministérielle (action 14), vise d'ailleurs à remédier à ce problème, en incitant les laboratoires pharmaceutiques à renforcer le contenu de leurs PGP «pour les médicaments très touchés par les pénuries voire pour certaines classes thérapeutiques spécifiquement impactées».

Dès lors, l'enjeu est de définir un ensemble de médicaments qui croiserait de manière systématique trois types de critères : des critères portant sur le besoin médical (service médical rendu important, *a minima*, et gradation du caractère essentiel pour le maintien en vie ou la prévention d'un état grave), des critères portant sur l'existence d'une alternative thérapeutique et des critères portant sur la capacité du marché français à trouver une source d'approvisionnement pour ce médicament, et la viabilité de la chaîne de production.

Cette demande de clarification semble largement partagée :

- Une partie des fabricants et façonniers juge indispensable de disposer d'une analyse de criticité intégrant le risque de ruptures, et souhaite qu'un tiers public les accompagne dans la fixation de ces critères. L'ensemble des acteurs rencontrés par la mission évoque, par ailleurs, la nécessité de disposer d'un avis scientifique et indépendant, établi en lien avec les sociétés savantes, permettant de définir les produits qui méritent de faire l'objet de mesures dérogatoires et/ou d'une attention particulière ;
- Dans un même ordre d'idées, le rapport de l'Académie nationale de pharmacie préconise un recensement des « médicaments indispensables », en incluant les formes pharmaceutiques et les

[40] Cf. Critères de classification des médicaments critiques proposés par l'Agence européenne en 2013 et actualisés en 2016 - critères (17 Mars 2016 - EMA/24304/2016 Inspections and Human Medicines Pharmacovigilance).
Ces critères incluent de manière cumulative: i) une analyse de l'intérêt thérapeutique : le médicament concerné est partie intégrante d'un traitement ou de la prévention d'une maladie, et son absence est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients ou représente une perte de chance importante ; ii) une analyse de la disponibilité des alternatives (site de production alternatif pour le même produit ; fabricant alternatif pour le même produit, en capacité technique et réglementaire d'assurer une alternative ; formulation alternative pour le même produit ; possibilité d'un dosage alternatif ; existence d'un générique (pour les princeps), etc.

dosages, s'appuyant sur un « *groupe élargi, constitué des représentants des administrations et agences concernées, de l'industrie, des pharmaciens hospitaliers et officinaux et des Académies* »[41], auxquels nous ajouterions pour notre part les représentants des patients.

Ces travaux vont être rendus d'autant plus nécessaires dans le cadre des réflexions sur les critères d'élaboration des plans de gestion des pénuries renforcés.

La mission recommande de s'appuyer sur les travaux d'ores et déjà conduits pour certaines classes thérapeutiques, dont elle a pu noter le caractère consensuel et la qualité au cours de ses échanges. À titre de modèle, on peut souligner le travail important, et unanimement loué, réalisé conjointement par l'Inca et le Leem sur les anticancéreux dans le cadre du CSIS (cf. encadré n° 7), tout en notant que l'importance de l'effort engagé pour un nombre limité de molécules, majeures, exigerait par extrapolation des moyens beaucoup plus considérables pour traiter l'ensemble des classes thérapeutiques.

L'annonce, très récente, d'une perspective de rupture sur le melphalan, médicament irremplaçable dans le traitement des autogreffes de cellules souches du sang périphériques chez les sujets jeunes atteints de certaines hémopathies malignes, démontre au demeurant les limites de l'exercice.

Dans une moindre mesure[42], le travail initié sur les antibiotiques dans le cadre du contrat stratégique de filière dédié à l'antibiorésistance pourra également nourrir ces travaux, de même que les travaux récents conduits par les industriels sur la notion de médicament essentiel dans le cadre du projet de loi de financement de la sécurité sociale.

Recommandation n°5. **Établir sous pilotage de l'ANSM, en lien étroit avec la HAS, une liste de spécialités MITM à risque fort de pénurie, sur la base d'une méthodologie s'inspirant de la méthodologie élaborée par l'INCa dans le cadre des travaux conduits en CSIS sur les anticancéreux.**

Ce travail, dont la méthodologie devrait être calée préalablement par les tutelles, pourrait se décliner selon trois étapes successives :

1- Identification des MITM dont l'indisponibilité entraîne un risque grave et immédiat

Ce travail gagnerait à être conduit conjointement par la HAS et l'ANSM, sur la base d'un groupe de travail élargi constitué selon la recommandation de l'Académie nationale de pharmacie. Il pourrait être dans un premier temps ciblé sur certaines classes thérapeutiques : antibiotiques par exemple.

La HAS pourrait être chargée d'un travail indication par indication[43] permettant d'identifier parmi les MITM risquant un épisode de tension d'approvisionnement, ceux qui ne disposent pas d'une alternative thérapeutique pertinente (du point de vue clinique ou de l'organisation des soins). Ce travail, s'apparente aux évaluations conduites pendant un temps par la HAS dans le cadre des fiches de transparence[44].

---

[41] Dans un registre proche, le rapport sénatorial de 2017 suggérait « une évaluation du risque posé par une tension ou une rupture selon une série de critères ayant trait à la durée prévisionnelle de la rupture ou de la tension d'approvisionnement, à l'existence d'une alternative et à la perte de chance associée, au caractère essentiel du médicament pour le maintien en vie ou la prévention d'un état grave ».

[42] L'ensemble des acteurs interrogés soulignent les spécificités dans la gestion et l'anticipation des pénuries liées aux antibiotiques (difficulté de recourir à des alternatives thérapeutiques compte tenu des risques d'aggravation de l'antibiorésistance, impact en cascade des pénuries compte tenu du rôle des antibiotiques dans l'efficacité d'autres traitements, enjeu de diversification de l'arsenal compte tenu des difficultés d'anticipation dans le champ des maladies infectieuses, etc)

43 L'analyse par indication semble d'autant plus nécessaire que le médicament peut être indispensable, le cas échéant, pour certaines populations: dans ce cas, seules les présentations indispensables pour ces populations sont retenues.

[44] Documents qui, selon la définition fournie par la HAS, « situent l'intérêt et la place respective des différents médicaments disponibles dans les situations pathologiques infectieuses les plus couramment rencontrées en pratique quotidienne »

Encadré n° 7: Les travaux pilotes conduits par l'Inca dans le cadre du CSIS sur les 43 MITM indispensables

L'INCa a entrepris depuis plusieurs années un travail considérable d'identification de 43 MITM, dans le cadre d'une mesure retenue à l'issue du CSIS de juillet 2018, et reprise dans la feuille de route ministérielle 2019-2022 (action 11).

Portée par l'INCa et le LEEM, ce travail s'appuie sur un groupe de travail réunissant DGS, DSS, DGOS, CEPS, DGE, ANSM, HAS, Santé Publique France, PCA, AGEPS, Académie nationale de pharmacie, SICOS, GEMME et professionnels de santé, en lien avec les sociétés savantes (SFC, SFH, SFCE), à l'origine de l'ajout de 5 MITM aux 37 déjà identifiés.

Ce travail se décompose en quatre étapes successives :

1. **Identification des MITM dont l'indisponibilité entraîne pour les patients un risque grave et immédiat** (mai 2019)

Les critères retenus sont les suivants : médicament de nature chimique, indiqué dans une pathologie cancéreuse grave, ayant connu un épisode de tension d'approvisionnement et sans alternative thérapeutique pertinente (du point de vue clinique ou de l'organisation des soins). L'INCa et l'ANSM ont identifié la liste des principes actifs (soumise à l'évaluation du groupe de travail de l'ANSM sur les médicaments en onco-hématologie) et l'ANSM la liste des spécialités, soumise à la validation des sociétés savantes et croisée avec les « listes modèles de médicaments essentiels » mises à jour en 2017 par l'OMS.

2. **Conduite d'une analyse de criticité pour établir le risque de tension sur chacune de ces références** (2020)

Il s'agit de prendre en compte des indicateurs traduisant la fragilité du marché et de la chaîne de production, les éventuels antécédents de pénurie et l'auto-analyse des laboratoires. Cette analyse doit être menée dans les prochains mois sur la base d'une analyse validée en juillet 2019. Ces informations seront regroupées dans une base de données, actualisée chaque année.

Parmi les indicateurs pris en compte pour analyser la fragilité du marché, figurent notamment : le nombre de laboratoires exploitant le médicament sur le marché français, le nombre de fournisseurs de principes actifs, le nombre de sites de conditionnement primaire et secondaire, le pourcentage de fournisseurs en zone Asie, le pourcentage de sites de conditionnement et de principes actifs hors UE, ainsi qu'un indicateur agrégé de criticité à partir de l'appréciation individuelle des industriels. Les indicateurs de criticité entrent dans le scoring et seront associés à une règle de pondération.

Il s'y ajoute des indicateurs de vigilance qui n'entrent pas dans la pondération mais apportent des éléments d'éclairage. Parmi ces derniers figurent notamment : l'existence d'éventuels antécédents de tension d'approvisionnement, les parts de marché du laboratoire plus gros vendeur, et le taux de croissance de la population mondiale sur les dernières années.

3. Mise en œuvre de mesures de sécurisation et d'approvisionnement renforcées pour les médicaments indispensables à fort risque de pénurie. Ces mesures peuvent être d'ordre sanitaire, économique, réglementaire, et concerner l'amont (prévention des ruptures) comme l'aval (gestion des ruptures).

4**. Conduite d'une « preuve de concept »** (en cours de mise en place) sur 5 des 43 références (cytarabine, 5FU, cyclophosphamide injectable, melphalan injectable et cisplatine), afin de tester les indicateurs de criticité et de mettre en œuvre des mesures de sécurisation et d'approvisionnement en avance de phase.

Le travail de la HAS pourrait à terme être élargi à la réalisation de véritables tableaux d'équivalences par indication pour tous les médicaments y compris ceux disposant d'alternative pertinente (DCI avec alternative ou générique). Ces nouveaux tableaux sont en particulier appelés de leurs vœux par les acteurs hospitaliers dans le cadre de l'unification actuelle des politiques d'achat liée à la création des groupements hospitaliers de territoires, qui nécessitent d'harmoniser les livrets thérapeutiques de plusieurs établissements.

Cette évaluation pourrait inclure une analyse du risque de perturbation dans l'organisation des soins (par exemple, conduisant à un report de traitement ou un retour à l'hôpital...), selon une méthodologie à définir préalablement. Comme le soulignent les associations de patients, il est en effet indispensable de penser l'accès à des molécules courantes adjuvantes (par ex. corticoïdes, antifongiques) pour lesquelles une indisponibilité provoque un arrêt des traitements (cas des leucémies aiguës lymphoblastiques par exemple, pour lesquelles la corticothérapie doit être associée à une chimiothérapie afin d'obtenir des taux de rémission complète).

Il ressort des échanges avec la HAS que la mise en œuvre d'une mission de ce type devrait être selon elle assortie de plusieurs conditions :

- Ce chantier devrait selon la HAS demeurer distinct du travail conduit par la commission de transparence concernant l'appréciation de l'ASMR / de la place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux comparateurs, dont l'objectif principal est autre (aide à la fixation des prix des nouveaux médicaments) ; si la mission partage l'avis selon lequel l'ASMR n'a pas à entrer en ligne de compte, elle considère en revanche que la place dans la stratégie thérapeutique et la comparaison des options disponibles dans ce cadre, rentre pleinement dans les missions statutaires de la commission de la transparence.
- Il devrait faire l'objet d'une analyse préalable des moyens à engager, en fonction du ciblage retenu par le cahier des charges (ciblage sur certaines classes thérapeutiques, évaluation en flux ou en stock, etc). La mission considère pour sa part que ce travail devrait à terme s'appliquer à l'ensemble du stock.

2- Définition de la criticité industrielle associée à chaque médicament

L'ANSM pourrait être mobilisée pour évaluer, pour les MITM dont l'indisponibilité entraîne un risque grave et immédiat, la criticité industrielle au regard du risque de pénurie. L'enjeu de cette étape serait d'identifier les étapes de la chaîne (fournisseurs de principes actifs et des matières premières à usage pharmaceutique ou intermédiaires de production) qui constituent un facteur de fragilité de la production.

Les critères de criticité, à définir préalablement, devraient prendre en compte le risque de pénurie associé à chaque molécule, à partir d'une analyse des ruptures récurrentes et avérées ou d'une série d'indicateurs. Parmi les indicateurs qui pourraient être envisagés, figurent notamment : le nombre de laboratoires exploitant le médicament sur le marché français, le nombre de fournisseurs de principes actifs, le nombre de sites de conditionnement primaire et secondaire, le pourcentage de sites de conditionnement et de principes actifs situés hors UE, l'existence d'antécédents et la durée des ruptures le cas échéant, le nombre d'acteurs sur le marché et les parts de marché du plus gros vendeur, ou encore la fragilité de la production au vu de l'analyse de risque réalisée en interne.

Un score de criticité serait à établir en fonction d'une pondération des différents critères. L'enjeu serait de définir, sous l'égide de l'ANSM, des critères permettant par exemple d'identifier un goulot d'étranglement dans la chaine de production et d'allumer un « signal d'alarme » (selon les termes de l'ANSM) sur certaines références. Ces critères doivent pouvoir vérifier sur la base historique un certain caractère « prédictif » sur le risque de pénurie ce qui demandera une phase de calibration de l'algorithme.

Confier ce travail de scoring à l'ANSM semble cohérent avec son rôle en tant que chef de file des actions de prévention des ruptures de stock, et surtout avec le fait qu'elle est le seul agent, public ou privé, disposant, en vertu précisément de ses responsabilités réglementaires, de la totalité de l'information nécessaire pour mener à bien cette analyse. Une attention particulière devra être portée aux moyens attribués à l'ANSM pour mener à bien ce travail de classification dans un délai rapproché. La mission considère que seul un système informatisé et automatisé de gestion de la base de données réglementaires permettrait de résoudre de manière efficace et objective cette analyse.

3- Pour chaque MITM dont la criticité industrielle est établie, mise en place des mesures adaptées, en commençant par les MITM les plus critiques.

Les travaux précédemment conduits, notamment autour des anticancéreux (cf. supra), et autour des médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique, amènent à insister sur trois points :

- L'enjeu n'est pas de figer une fois pour toutes un sous-ensemble de références considérées comme essentielles au sein des MITM, mais bien de définir un groupe de molécules appelant une réponse publique immédiate et renforcée, qui pourra être révisé à échéance régulière voire élargi à terme ;
- L'idée de ce travail de catégorisation est d'abord de tester, en avance de phase, des mesures d'amont et d'aval opérationnelles, de nature sanitaire et réglementaire, industrielle ou environnementale ;
- Ces mesures doivent être précisées simultanément au travail d'établissement de la liste des spécialités à risque.

À titre d'exemple, le travail conduit par l'INCa sur la définition des 43 MITM est destiné à ouvrir sur des mesures pilotes pour assurer la sécurisation de leur approvisionnement, au regard de leur importance prioritaire pour la sécurité sanitaire de la population française. Il est à noter qu'une partie de ces mesures recoupe celles de la feuille de route qui pourraient, le cas échéant, être mis en œuvre en avance de phase.

Plus généralement, les médicaments relevant de la liste des 43 références indispensables de l'INCa pourraient permettre de tester les actions de normalisation des PGP prévues par la feuille de route[45], s'agissant par exemple de la diversification des sources d'approvisionnement ou de l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative à la spécialité en défaut.

Plus généralement, la définition d'un socle de médicaments indispensables est susceptible d'avoir des ramifications à tous les stades des politiques publiques qui seront mises en œuvre :

- À court terme, dans le cadre de la mise en œuvre des compétences confiées à l'ANSM et des obligations réglementaires faites aux fabricants (possibilité d'enclencher des simplifications réglementaires et/ou un système d'accompagnement et de dialogue avec les industriels, sur un mode de flexibilité réglementaire) ;
- À moyen terme, dans le cadre des négociations de prix et de l'inflexion des pratiques relatives à l'achat hospitalier, mais aussi, comme le soulignent les acheteurs hospitaliers, dans le cadre du choix des procédures d'achats[46];
- À plus long terme, dans le cadre de la réflexion de nature industrielle sur la diversification des sources d'approvisionnement et leur relocalisation.

3.2. Des réponses de court terme pour mieux interagir avec les acteurs industriels

L'ensemble des acteurs déplorent l'absence d'une enceinte de dialogue structurée avec les fabricants concernant les situations de ruptures de stock, et un traitement des situations au fil de l'eau et au cas par cas, sans analyse prospective du risque, faute de données pour anticiper et de moyens disponibles.

C'est pourquoi, il est nécessaire de renforcer la visibilité sur les capacités de production et de la qualité d'approvisionnement, mais également d'établir sur cette base une analyse de risque (cf. infra).

Cette connaissance pourrait être mise à profit dans le cadre des compétences d'inspection exercées aujourd'hui par l'ANSM. L'existence de goulots d'étranglement dans la chaîne de production, qui n'est pas analysée en tant que telle, mais détectée au fil des inspections (cf. crise des corticoïdes), pourrait justifier une analyse de risque préalable, résultant en une notation de ce risque.

[45] L'action 13 de la feuille de route évoque « l'élaboration d'un document officiel et opposable par l'ANSM déclinant le contenu et le format des plans de gestion des pénurie renforcés », prévue pour le deuxième semestre 2020.

[46] La notion de médicament en situation d'exclusivité et non substituable pouvant notamment guider, selon certains acheteurs, le recours à certaines procédures (cf. marchés négociés vs. recours à des systèmes d'acquisition dynamiques).

L'identification en amont des fournisseurs de principe actif et des matières premières à usage pharmaceutique ou des intermédiaires de production qui constituent un facteur de fragilité pourrait utilement nourrir le programme d'inspection mis en place par l'ANSM.

La capacité à produire le médicament en quantité suffisante, compte tenu des indicateurs disponibles (nombre de laboratoires exploitants le produit, nombre de sites, parts de marché, etc) pourrait par ailleurs être utilement prise en compte en tant que telle dans le cadre de ces inspections.

Recommandation n°6. **Orienter le programme d'inspection de l'ANSM en fonction du scoring mis en place par l'ANSM, de sorte à intégrer directement le risque de pénuries dans les critères de déclenchement des inspections et/ou de délivrance du certificat de conformité.**

Ces mesures pourraient à terme être prolongées par la mise en place d'un système de référencement des fournisseurs, à l'échelle de l'ensemble des MITM, en cohérence avec les propositions portées par la FDA dans son rapport paru fin octobre 2019 : celle-ci envisageait notamment la mise en place d'un système de notation visant à inciter les fabricants de médicaments à investir afin d'atteindre la maturité de leur système de gestion de la qualité[47].

3.3. Des réponses de moyen terme faisant des pouvoirs publics des acheteurs structurant une production plus locale et résiliente

Le marché du médicament a ceci de spécifique en France que ses prix sont intégralement régulés pour ce qui concerne le marché de la ville et faisant l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie. Pour les médicaments hospitaliers, la conjonction des règles relatives à l'achat public, de la pression économique pesant sur les hôpitaux, et pour certains médicaments, de leur inscription sur une liste dite "en sus" fixée au plan national, conduit également à une contrainte indirecte inéluctable.

Ce dispositif réglementaire et financier place le marché français entre les mains de deux types d'acteurs, tous deux publics :

- Le CEPS qui fixe les prix du médicament pour le marché de la ville ;
- Les groupements et centrales d'achat hospitaliers, qui achètent pour le compte des hôpitaux ;

Des interactions existent entre ces deux acheteurs dans la mesure où le CEPS définit les produits figurant sur la « liste en sus » de médicaments coûteux remboursés à l'hôpital sur la base de leur prix de remboursement (alors que les autres médicaments sont financés par l'hôpital dans le cadre du forfait hospitalier). L'hôpital conserve ainsi une « marge » entre son prix d'achat et le prix de remboursement de la sécurité sociale.

Le médicament de ville représentait en 2018 19,9Md €[48] (dont 2 ,3Md € au titre des rétrocessions hospitalières[49]), le marché hospitalier de l'ordre de 8Md € dont 5,8Md € pour les produits de la liste en sus.

3.3.1. La fixation des prix par le CEPS a peu à peu cessé de prendre en compte les caractéristiques industrielles du médicament

3.3.1.1. Le principe général de fixation du prix tient compte de l'apport médical du médicament et du niveau de concurrence.

Le CEPS, pour formuler un prix du médicament, s'appuie sur les recommandations de la HAS. Cette dernière fournit notamment deux notes aux médicaments :

- **Le SMR (Service médical rendu)** : indice du bénéfice absolu pour le patient de ce médicament ;

[47] Le rapport envisage, outre la mise en place d'un système permettant de « récompenser les fabricants pour une gestion de la qualité mature », la mise en place d'une directive de l'ICH décrivant les moyens d'améliorer la compréhension du développement de produit et des processus et d'établir un système de qualité efficace.
[48] Source : Commission des comptes de la sécurité sociale, juin 2019
[49] Médicaments délivrés par une pharmacie d'hôpital à des patients non hospitalisés.

- **L'ASMR (Amélioration du SMR)** : note entre 1 et 5 indiquant si le médicament apporte un bénéfice additionnel par rapport aux médicaments préexistants dans la même indication.

C'est l'ASMR qui est le critère principal de fixation du prix public lors du lancement d'un médicament remboursable : le principe est que le prix d'un médicament dépend de l'innovation qu'il introduit dans la thérapeutique.

Lors de la perte de la protection par brevet, la molécule subit une forte décote et, par la suite, les médicaments subissent des baisses de prix régulières permettant au CEPS de respecter les orientations de politique publique fixées par le ministre, qui portent quasi exclusivement sur le respect d'une enveloppe budgétaire par le poste médicament.

Ainsi, le prix du médicament, initialement fixé en considération de l'apport du médicament, décroit ensuite dans le temps sans lien avec ses coûts mais uniquement avec le niveau de concurrence et avec les contraintes budgétaires assignées au CEPS.

Les conséquences de la baisse des prix sont identiques à celles que l'on attend dans un système concurrentiel : afin de tenir les coûts, la production est optimisée et progressivement abandonnée par les acteurs les moins performants ou dont les exigences de rentabilité sont les plus fortes. Cependant, contrairement au système concurrentiel, la disparition d'acteurs du marché n'entraine pas, en théorie, de hausse de prix : il est donc théoriquement possible que certains produits voient leur prix fixé sous leur coût de revient industriel. Pour éviter ces situations, l'accord-cadre du CEPS prévoit une disposition, peu appliquée, censée éviter les disparitions totales de production.

L'impact des baisses de prix françaises est d'autant plus important que le prix de remboursement français sert de référence à de nombreux autres systèmes de tarification étrangers, fondés sur des paniers de prix. Une baisse de prix en France se traduit donc par des effets amplifiés, ce qui accentue son effet délétère potentiel sur le maintien des productions dont la rentabilité est limitée.

3.3.1.2. La procédure « article 16 » du CEPS vise à éviter les rentabilités négatives mais n'est que rarement appliquée

L'article 16 de l'accord cadre de 2015 prévoit, pour les médicaments pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique moins coûteuse disponible, la possibilité pour le CEPS d'accorder, à la demande de l'entreprise, une hausse de prix justifiée par les conditions financières d'exploitation du produit, en contrepartie d'une garantie d'approvisionnement du marché français[50]. Ainsi il est explicitement prévu que les producteurs de MITM puissent bénéficier d'une augmentation de leurs prix de remboursement dans le cas où ces derniers auraient atteint un niveau mettant en risque la production.

Répondant en théorie à la problématique de perte de rentabilité du dernier producteur, cet article 16 n'a cependant été que peu invoqué (une dizaine de cas tout au plus). D'après les acteurs du médicament, cette difficulté viendrait du fait que la procédure est mal définie, le champ des médicaments couverts ambigu, et les hausses que l'on peut en attendre difficiles à assurer. Selon la DSS et le CEPS cependant, chaque fois ou presque que des hausses ont été demandées, elles ont été

[50] Article 16 de l'accord-cadre de 2015 : « Lorsqu'une entreprise envisage un arrêt de production ou de commercialisation pour une de ses spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert en cas de disparition du marché, l'entreprise s'engage, à peine de suppression des avoirs sur remises octroyés au cours de l'année de l'arrêt de production ou commercialisation, à ouvrir une discussion avec le Comité sur les conditions économiques de son maintien sur le marché. En outre, lorsque, pour une spécialité répondant à un besoin thérapeutique qui n'est couvert par aucune autre spécialité moins coûteuse, l'entreprise qui l'exploite demande une hausse du prix justifiée par les conditions financières d'exploitation de cette spécialité, il est tenu compte, le cas échéant, pour l'appréciation de cette demande, des obligations résultant du contrôle des résidus médicamenteux dans l'eau et du coût spécifique de la collecte et de l'élimination des déchets perforants des patients en auto traitement ou d'autres obligations liées aux normes environnementales ou à la lutte contre la contrefaçon. Dans l'hypothèse où une hausse de prix est accordée, l'entreprise s'engage à fournir le marché français avec cette spécialité sous peine d'annulation de la hausse de prix ».

accordées, ce que semblent étayer les données historiques fournies par le CEPS (une trentaine de hausses en 5 ans en ville, et une dizaine à l'hôpital).

Il apparait cependant trois difficultés lorsque l'on observe le fonctionnement de cet article 16 :

- La transparence totale sur les coûts est exigée, et la réalité de leur affectation à cette production dans le cadre de comptabilité analytique de grands groupes. Cette analyse n'est que rarement possible au regard de l'information que souhaitent partager les groupes pharmaceutiques.
- Il n'est pas adapté au cas de produit multi-génériqué. En effet le générique a un prix unique et par conséquent, obtenir une hausse du prix de production du produit demanderait à plusieurs exploitants de réaliser conjointement une demande – ce qui relève probablement de l'entente entre acteurs économiques – sans quoi le produit serait considéré comme couvert par une autre spécialité. Dans le cas de figure où plusieurs génériqueurs font appel au même façonnier souhaitant cesser la production, la mesure ne peut s'appliquer
- Il ne favorise pas la diversité des sites de production et la production locale : en effet tant qu'il reste plus d'un site de production sur la chaine, l'article 16 ne peut pas s'appliquer.

Dès lors, l'utilisation de cet article n'a pas permis de lutter, au cas par cas, contre l'affaiblissement progressif de la chaine de production en vue de conserver sa résilience au niveau national. Il s'agit plutôt d'une disposition d'ultime recours s'appliquant dans une partie des cas (fournisseur unique), pour les médicaments reconnus comme essentiels (cf. supra 3.1).

Recommandation n°7. **Toiletter la procédure type « article 16 » pour autoriser un mécanisme limitant ou annulant les baisses de prix dans le temps, lors de la constatation d'un risque d'affaiblissement de la chaine de production d'un médicament, en appuyant cette démarche sur l'analyse de la robustesse de la chaine fournie par l'ANSM, sur une confirmation par la HAS de l'absence d'alternative thérapeutique et une confirmation par le DGE (ou une autre autorité désignée par le ministre de l'Industrie) du risque de désinvestissement industriel, en contrepartie d'engagements de fourniture durable par l'exploitant.**

3.3.1.3. Le CEPS peut tenir compte de l'investissement, mais c'est rarement le cas en réalité.

Un autre article de l'accord cadre, l'article 18, prévoit la possibilité de prendre en compte les investissements réalisés par les entreprises pharmaceutiques dans l'Union européenne pour la fixation initiale comme pour la révision du prix[51]
La quantification de l'utilisation qui a été faite de cet article fait apparaitre un recours très rare à ce dispositif (huit cas depuis 2015), malgré la présence du ministère chargé de l'industrie (représenté par la DGE) au sein du CEPS. L'absence de prise en compte de ce facteur dans la lettre d'orientation annuelle du CEPS ne permet pas de peser en ce sens.

En outre, la coexistence du CEPS avec le CSIS, dont le rôle est purement industriel mais qui ne jouit pas de prérogatives aussi étendues que le CEPS, conduit à une situation dans laquelle les responsabilités sont partagées et, de fait, diluées. Ainsi certains interlocuteurs évoquent un désengagement total de l'analyse du caractère industriel et économique du prix du médicament au profit du CSIS dont les

[51] Article 18 de l'accord-cadre de 2015 : Prise en compte des investissements réalisés dans l'Union européenne, « La fixation et la révision des conditions de prix d'une spécialité par le Comité peut tenir compte des investissements, notamment en matière de recherche, de développement et de production (substances actives, formulations ou mise en forme pharmaceutique) réalisés dans l'Union européenne que ce soit par l'entreprise exploitante de l'AMM du produit ou par l'entreprise avec laquelle elle contracte en vue de réaliser ces investissements, notamment en application de l'article 35. . Dans ce cas, afin d'établir les modalités de cette prise en compte, le laboratoire s'engage à fournir au Comité les montants investis ainsi que toute information sur les soutiens publics dont il a bénéficié du fait de ces investissements. Cette prise en compte peut s'effectuer conventionnellement au travers de la durée de stabilité du prix dans la limite de cinq ans ».

moyens pourraient, à cet effet, être renforcés[52] par exemple en lui octroyant plus de moyens subventionnels (sous une forme à définir).

La mission considère pour sa part que cet empilement de structures n'a pas permis de pallier la focalisation progressive de l'une d'entre elles sur un seul de ses objectifs, et considère qu'il serait pertinent, dans une logique de simplification administrative et de cohérence vis-à-vis des parties prenantes, de réaffirmer la vocation du CEPS à prendre en compte les considérations de stratégie industrielle, conformément à la philosophie de ses pères fondateurs. Par conséquent, le CEPS devrait se saisir de cette composante du prix représentée par l'investissement industriel en tenant compte réellement de la capacité d'industrialisation en France ou en Europe de la production de médicament, depuis la formulation de l'API jusqu'au conditionnement secondaire.

Recommandation n°8. **Mettre en place dans le nouvel accord cadre une procédure permettant de mobiliser les mécanismes de type « article 18 » plus simplement dans le cas de médicaments à risque de rupture de stock, orientée vers le développement et le maintien de moyens de production industriels sur le sol français ou européen, dont la mise en œuvre incomberait explicitement au CEPS.**

Recommandation n°9. **Mentionner clairement dans la lettre de mission des ministres au nouveau président du CEPS l'importance attachée à la sécurité d'approvisionnement et en corollaire à la capacité de production sur le sol français ou européen d'étapes clés de médicaments importants, y compris anciens et dont le prix est désormais faible, en vue d'assurer une plus grande résilience dans l'approvisionnement national en médicaments.**

3.3.1.4. La possibilité d'expertiser des méthodes de tarification plus incitatives, sans créer d'effet pervers.

La possibilité de créer un système de « plancher de prix » se heurte à des difficultés matérielles importantes. En effet cela suppose d'être capable de définir le coût de fabrication réel du médicament, ce qui suppose à la fois une capacité comptable de ventilation des coûts, et un partage total de la donnée comptable analytique entre les pouvoirs publics et les exploitants. En outre, une fois le coût déterminé, il reviendrait aux pouvoirs publics de décider si ces coûts sont effectivement les meilleurs possibles, afin de ne pas créer de désincitation à l'optimisation des processus de fabrication. Il en résulte une analyse sans doute trop chronophage pour la conduire sur un nombre substantiel de références constituant le pilier de la thérapeutique.

Les modifications du prix décrites dans les deux précédentes parties reposent sur des demandes assorties d'obligations de moyens (assurer la survie d'un moyen de production, investir en Europe) qui ont le mérite d'être vérifiables à court terme, mais dont il n'est pas certain que, d'un point de vue de la sécurité d'approvisionnement, ils apportent une réelle amélioration.

Il est envisageable de doter le CEPS d'une capacité de définir des rémunérations basées sur un objectif de résultat.

La solution la plus simple consisterait à octroyer un « bonus » à des exploitants de médicaments essentiels et en tension, à condition qu'ils ne connaissent pas de rupture de stock pendant l'année. Théoriquement efficace, cette méthode de tarification serait adaptée dans le cas où les ruptures seraient dues à un non-approvisionnement volontaire du marché français, ce dernier n'étant par exemple pas jugé suffisamment rémunérateur, dans l'absolu ou en comparaison d'autres marchés. Comme nous l'avons vu en partie 2, si ces mécanismes existent et sont sans doute aggravateurs des crises, ils ne semblent pas être significativement à l'origine des ruptures. Dès lors, ce mécanisme de « bonus » perdu en cas de rupture relèverait de la double peine : les laboratoires de bonne foi perdraient

[52] Les leviers du CSIS sont actuellement très limités, à la mise en œuvre de quelques répartitions de crédits et d'avoirs sur recettes, sans capacité d'influencer la politique de prix.

à la fois les recettes de leurs ventes, voire payeraient chèrement un approvisionnement de substitution, et perdraient aussi leur bonus annuel. La mission ne la recommande donc pas.

Une solution approchante pourrait cependant être expérimentée, en tenant compte des larges portefeuilles de médicaments de certains laboratoires. À la fin de l'année, le CEPS répartit entre les exploitants les baisses de prix issues de la « clause de sauvegarde » destinée à assurer la tenue de l'ONDAM. Ce rabot doit être ventilé entre les acteurs mais sa répartition laisse place à interprétation sur la base de critères définis dans l'accord-cadre. Il pourrait être expérimenté de répartir ces masses en tenant compte de la qualité moyenne d'approvisionnement du marché français par les exploitants (voire du système de référencement des fournisseurs s'il est mis en place (cf. supra). Ainsi, un laboratoire connaissant un grand nombre de ruptures prendrait à son compte une plus grande partie des annulations d'avoir sur remise. Cette forme de pénalité serait plus satisfaisante qu'une pénalité attachée à un seul médicament. En effet, si un laboratoire connait des ruptures sur une large partie de son portefeuille, il est plus probable que ses pratiques d'approvisionnement ou de production soient moins robustes.

Un tel mécanisme pourrait être expérimenté ou testé « à blanc » une année afin de vérifier quel impact cela aurait sur la rémunération des laboratoires sur la base de critères prédéfinis. Il faudrait s'assurer qu'il n'y a pas un risque contreproductif que certains laboratoires, craignant de voir de tels rabots s'appliquer, « toilettent » leurs portefeuilles de molécules pour se séparer plus rapidement de molécules anciennes rapportant peu mais pouvant se révéler coûteuses en pénalités de fin d'année. A l'inverse, bien calibré, le mécanisme rendrait plus attractive, à coût neutre pour la sécurité sociale, la production des anciennes molécules en risque de rupture.

La mise en place de cette expérimentation suppose de suivre de manière précise les ruptures de stock et d'être capable de formuler une statistique sur les laboratoires et la qualité moyenne de leur approvisionnement, sur la base des données de l'ANSM.

La mission considère pour sa part qu'un tel mécanisme, reposant sur un savant mille-feuille de taxes et de remises successives, serait bureaucratiquement coûteux et économiquement illisible. Elle ne le recommande pas.

La principale préoccupation exprimée par les acteurs publics concernant des mécanismes de revalorisation des prix des médicaments porte sur l'augmentation des coûts pour les finances publiques de ces revalorisations.

Cette crainte mérite d'être évaluée afin d'en relativiser la portée. La mission a reconstitué le chiffre d'affaires de l'intégralité des médicaments ayant fait l'objet de ruptures de stock en 2018 : 640 M€ soit environ 2,3% de la dépense totale de médicament. Renoncer à une baisse moyenne de 10% sur cette enveloppe aurait donc un impact de l'ordre de 0,2 à 0,3% sur l'ONDAM médicament.

Enfin, il convient de rappeler que les ruptures d'approvisionnement engendrent un coût important pour le système de santé, que ce soit en raison de la perte de temps des soignants, ou des difficultés thérapeutiques engendrées par l'absence d'un médicament. Aux USA, CIVICA a chiffré ce coût à 589 M$ sur le périmètre de la dépense hospitalière pour la seule année 2018. Même en rapportant cette estimation à une métrique française calée sur la population et le niveau de prix de notre pays, on voit que l'enjeu est supérieur à l'économie immédiate espérée de baisses de prix sur ces médicaments.

Certaines parties auditionnées ont suggéré, dans un effort de transparence, que le coût pour l'assurance maladie de cette stabilisation / hausse des prix de certains médicaments soit affectée à une enveloppe annuelle prédéfinie, à l'instar de l'enveloppe réservée au Royaume-Uni au remboursement de médicaments coûteux dépassant le plafond de prix de l'assurance maladie. Cette enveloppe serait représentative du paiement concédé par l'assurance maladie aux exploitants de médicaments afin d'améliorer la rentabilité et, en théorie, la sécurité d'approvisionnement en médicaments anciens et indispensables. La mission n'est pas favorable à cette option qui conduirait à créer un silo supplémentaire dans un dispositif de fixation des prix déjà largement contraint.

3.3.2. Les achats hospitaliers se sont concentrés et ont accru les risques de rupture de stock

Depuis quelques années les achats hospitaliers se sont regroupés partiellement au sein de centrales d'achat. Se côtoient ainsi des acheteurs nationaux (UNIHA, RESAH), régionaux, des groupements d'hôpitaux et des hôpitaux individuels aux politiques d'achat distinctes.

Ce mouvement s'est amplifié ces dernières années et a en particulier été accéléré par la politique de création des GHT (groupements hospitaliers territoriaux) qui doivent mutualiser la fonction d'achat. Cette montée en puissance a toutefois un coût en termes de qualité de l'achat au regard de la fiabilité de fourniture.

Les constatations de cette partie doivent être interprétées avec prudence. En effet, l'information n'est pas centralisée : les centrales d'achat et les achats des hospitaliers ne sont pas intégrés dans un logiciel de gestion commun. Dès lors, l'administration centrale ne bénéficie pas de la donnée de la consommation globale des hôpitaux ce qui bride ses capacités d'analyse économique. L'AGEPS, qui centralise les achats de l'AP-HP, gère ses flux sous SAP et a donc le système de suivi des flux le plus élaboré des hôpitaux, et une taille critique permettant de juger représentatifs une partie des observations formulées par l'établissement.

3.3.2.1. Des clauses de volumes trop extensives pour assurer l'accès de certains acteurs au marché.

Les acteurs du médicament ont pointé la faible pertinence, selon eux, des marchés passés par les groupements hospitaliers : de manière générale les appels ne garantissent pas de volume, exigent une forte capacité à augmenter la production et ne sont généralement, dans les faits, exécutés que de manière partielle. En conséquence, la variabilité exigée à la hausse est de nature à freiner la candidature de nombreux acteurs de taille modérée qui ne peuvent assurer le volume maximum sur lequel porte la consultation. La réticence des acteurs modestes résulte des pénalités en cas d'incapacité à fournir, très pénalisantes (il faut acheter alors le produit pour compte de tiers, auprès de la concurrence, souvent dans des conditions de prix rendues difficiles par la pénurie).

La variabilité des volumes à la hausse exigée dans les contrats des centrales d'achat s'explique notamment par le fait qu'elles sont en phase de recrutement de nouveaux clients hospitaliers, il est donc nécessaire que les marchés puissent s'adapter à un nombre croissant d'hôpitaux passant commande. Sans même considérer ce facteur de variation dans les volumes, les hôpitaux ne semblent pas, pour la plupart, avoir mis en place une politique d'achat suffisamment élaborée pour programmer précisément leurs achats de l'année. Or, pour une partie importante des produits, anciens (donc susceptibles de subir des ruptures), la consommation, hors épidémie inattendue, est relativement stable d'une année sur l'autre.

Si les hôpitaux et leurs groupements mettaient en place une véritable planification de leurs achats, il serait possible de réaliser des appels d'offres dont les commandes seraient cadencées et prévisibles, avec une flexibilité par exemple de +/- 15 %, au-delà de laquelle il serait nécessaire de passer de nouveaux marchés. Ce type de commande permettrait de fiabiliser la demande auprès des industriels et donc d'en renforcer la pérennité.

Recommandation n°10. **Dans le cadre du programme PHARE, accompagner les acheteurs hospitaliers pour les faire passer rapidement à une politique de marchés à volumes fermes et prévisibles dans les appels d'offres hospitaliers.**

3.3.2.2. Des marchés trop concentrés.

Les marchés des groupements hospitaliers ne sont pas systématiquement multi-attributaires. Avec la concentration des appels d'offres, l'échec à une candidature représente la perte d'un important contrat qui peut compromettre la poursuite de la production, d'autant que les appels d'offres sont en général reconductibles jusqu'à 3 ans.

Même lorsque les marchés sont multi-attributaires sur le papier, leur mise en œuvre ne l'est pas, en règle générale. En effet, le médicament n'est pas un bien de consommation facilement substituable, et même lorsque des molécules sont équivalentes, les médecins au sein d'un hôpital ne souhaitent en général pas modifier leurs prescriptions. Dès lors en cas de marché multi-attributaire, certains hôpitaux du groupement devraient recevoir le médicament A et les autres le médicament B. Cependant, lorsque B est plus cher que A, il parait assez inéquitable de décider que l'un des hôpitaux devra payer ses médicaments plus cher que l'autre. Une solution aurait pu consister à opérer une péréquation sur les prix au niveau de la centrale d'achat, mais cela suppose de leur faire porter d'importants besoins en trésorerie et de réaliser des montages complexes en termes de commande publique.

Généraliser des appels d'offres multi-attributaires permettrait de sécuriser un plus grand nombre de fournisseurs sur le marché français, chaque groupement ayant au moins deux fournisseurs. Par conséquent il conviendrait de travailler à une méthode pour rendre de tels appels d'offres effectivement multi-attributaires. À titre d'exemple, le prix retenu pourrait être la médiane des prix proposés par les lauréats, ou le prix du 2ème produit retenu : en tout état de cause il convient de définir une manière de réaliser de tels AO.

Recommandation n°11. **Demander à la DGOS d'accompagner progressivement les acheteurs hospitaliers pour généraliser les appels d'offres multi-attributaires en définissant une méthodologie pour rendre le partage des volumes effectif.**

3.3.2.3. Introduire explicitement des clauses portant sur la qualité de la supply chain est une piste à poursuivre.

Les recommandations de la FDA dans leur rapport sur les pénuries de médicament datant de 2019 portent spécifiquement sur les appels d'offres, qui sont la base du système de prix américain, en l'absence de régulation fédérale. Elle recommande en particulier d'établir un référentiel de bonnes pratiques en vue de la notation de la qualité de la supply chain de chaque fournisseur. Cette note aurait vocation à être utilisée dans le cadre des appels d'offres.

Sous réserve que l'introduction d'une note de qualité de la supply chain soit compatible avec le code des marchés publics, il serait intéressant d'introduire ces critères dans le cadre des AO hospitaliers. Cela permettrait à la fois de s'assurer que les candidats retenus auraient un bon niveau de résilience de leur chaine de production mais aussi de manière générale d'augmenter la prise en compte de ce facteur par les exploitants.

Il serait aussi intéressant d'étudier la possibilité de prise en compte de la localisation de la chaine de production des médicaments (UE ou France) dans les appels d'offres afin de favoriser les implantations sur le territoire national.

Recommandation n°12. **Demander à la DGOS, en lien avec la DGE, d'étudier la possibilité d'introduire des critères de notation portant sur la qualité de la chaine de production et éventuellement sa localisation.**

3.4. Des réponses de long terme devront permettre de construire un environnement plus favorable à la production de médicaments en Europe

L'Union européenne, malgré la mise en place du marché unique, apparaît plutôt comme une somme de marchés distincts, notamment pour les médicaments anciens enregistrés en leur temps en procédure dite « nationale ».

L'harmonisation du marché pour les nouveaux médicaments a sensiblement progressé grâce à la mise en place de l'AMM européenne, et au travail conjoint des autorités sanitaires reconnaissant sur le territoire européen le travail de leurs homologues et concertant leur action en dehors de l'Union

européenne. Ces éléments sont indéniablement valorisés par les industriels qui ouvrent ainsi le marché européen avec une démarche unique en termes d'AMM.

Cette harmonisation de l'AMM n'est cependant pas suffisante pour créer véritablement un marché européen, tant les pratiques de dispensation divergent d'un pays à l'autre :

- **Au niveau du conditionnement secondaire :** s'il est compréhensible que les inscriptions sur les boîtes doivent être dans la langue officielle du pays où il est vendu, il serait utile de réduire les spécificités nationales qui proscrivent de fait les packagings bilingues et interchangeables entre les pays. En cas de pénurie, ces spécificités de packaging demandent des reconditionnements qui retardent l'arrivée des médicaments de substitution, et cela crée de plus petits marchés pour chaque type de boîte au détriment de l'économie.
- **Au niveau du conditionnement primaire :** le conditionnement unique européen serait une avancée importante. En harmonisant les dosages et le nombre de comprimés par boîte, et en faisant figurer un QR-code sur chaque blister permettant d'obtenir en ligne toutes les informations relatives au médicament, il deviendrait possible de servir tout le marché européen avec le même produit, et de favoriser les échanges en cas de crise.
- **Au niveau des prescriptions :** les pratiques thérapeutiques ne sont pas harmonisées entre les pays européens, aussi bien au niveau des médicaments utilisés qu'au niveau des dosages ou des durées de traitement. Harmoniser ces pratiques permettrait là encore d'unifier progressivement le marché européen.

Ces harmonisations ne sont pas uniquement la condition de la création d'un marché européen moins foisonnant, réservant de plus gros volumes pour chaque présentation, c'est aussi un moyen d'augmenter la capacité industrielle européenne installée. En effet, de nombreux industriels ont pointé auprès de la mission la perte de productivité induite par les modifications de présentation[53], qui impliquent de nombreuses heures perdues pour changements de format entre les lots réservés aux différents pays.

Il semble donc possible d'augmenter, à base industrielle installée constante, jusqu'à 10 % la capacité de production de certains médicaments en Europe, grâce à une rationalisation des présentations. Cela reviendrait donc à rendre l'industrie européenne plus performante.

Recommandation n°13. **Entamer un travail au niveau de l'Union Européenne voire à l'échelle internationale, dans un cadre dérivé de l'ICH ou similaire à ce dernier, afin de promouvoir l'harmonisation des conditionnements de médicaments à gros volume, en ciblant prioritairement les plus à risque de rupture, de façon à augmenter la taille du marché pour chaque présentation, faciliter les échanges entre pays et rationaliser l'utilisation de l'outil industriel installé.**

La France pourrait porter, conjointement avec les industriels, la volonté d'une expérimentation sur un panel de molécules particulièrement stratégiques.

3.5. Les solutions publiques privées pourraient être expérimentées mais leur efficacité reste à prouver, ainsi que leur capacité à répondre aux problématiques de rupture de stock

La lettre de mission suggère d'étudier les solutions public-privé de production de médicaments sur le sol national, et d'observer les solutions de ce type mises en place par nos grands partenaires. La mission a principalement porté son attention sur l'initiative américaine « CIVICA » et rencontré les acteurs industriels et administratifs français ayant pu participer à des initiatives de ce genre.

[53] À titre illustratif un industriel a indiqué que son usine capable de produire 20 lots par mois n'en produisait que 18 en raison des modifications sur la chaine de production pour accommoder des changements de format purement formels.

3.5.1. Les précédents français en matière de production publique

L'AGEPS assure plusieurs missions pour le compte de l'AP-HP. En particulier, elle gère l'approvisionnement en médicaments (passation des marchés) et la fabrication de certains médicaments et préparations pharmaceutiques au sein de l'établissement pharmaceutique EP-HP.

La fabrication de médicaments au sein de l'EP-HP a fortement évolué au fil du temps, avec un premier tournant à la fin des années 90 lorsque fut prise la décision de cesser la production de médicaments en concurrence avec la production privée. Dès alors, l'AGEPS, qui auparavant produisait un grand nombre de molécules, a vu son portefeuille de produits se réduire drastiquement, passant de plusieurs centaines de produits à une quarantaine aujourd'hui, majoritairement des préparations pharmaceutiques.

Cette évolution s'est traduite parallèlement par une baisse de l'investissement dans l'outil industriel, les ressources humaines et la recherche de l'AGEPS, qui ne développe plus de nouvelles molécules et a progressivement eu recours de plus en plus souvent à la sous-traitance, utilisée maintenant pour la moitié des références.

Interrogés sur leur capacité à devenir des producteurs nationaux de médicaments de dernier recours, les dirigeants de l'AGEPS ont souligné les difficultés importantes qu'entrainerait un tel positionnement. En particulier l'agence est une composante de l'AP-HP et n'a pas un périmètre d'action national. En outre, la capacité de réaction d'une telle structure serait considérablement freinée par le recours nécessaire aux marchés publics pour les approvisionnements.

Eu égard à l'évolution récente de l'AGEPS, qui ne produit plus en direct, sa production serait nécessairement sous-traitée. Or la compétence nécessaire à trouver des sous-traitants additionnels pour des médicaments anciens et en risque de rupture représente un savoir-faire qui n'a pas encore été développé au sein de l'AGEPS : l'agence ne serait pas en position de démarrer cette activité sauf à investir dans de nouvelles compétences.

Les mêmes observations peuvent être faites sur la base des travaux existants[54], *mutatis mutandis*, quant à la Pharmacie Centrale des Armées, dont nous n'avons pas eu l'occasion d'interroger les dirigeants actuels.

3.5.2. Le modèle américain de CIVICA devra être analysé avec attention lorsqu'il produira ses premiers résultats

3.5.2.1. L'initiative CIVICA répond à un besoin privé de sécuriser les approvisionnements de certains hôpitaux à coût maitrisé.

Aux États-Unis, comme le montre le rapport de la FDA sur les pénuries, les ruptures de stock sont aussi sensibles qu'en Europe, et les mécanismes induisant les pénuries (difficultés industrielles, démembrement de la chaine de valeur, augmentation de la demande…) semblent être les mêmes qu'en France. Ce point est notable dans la mesure où aux USA les prix ne sont pas régulés par la puissance publique et sont, de manière générale, beaucoup plus élevés qu'en France.

Les acteurs privés ont ressenti les conséquences de cette vague de ruptures de stock et ont tenté de chiffrer les coûts de ces ruptures. CIVICA, dans ses documents publics, évalue l'impact des ruptures de stock aux Etats-Unis de 230 M$ consacrés à l'achat de médicaments plus coûteux en remplacement et à 359 M$ (soit 8,6 millions d'heures travaillées) le surcoût en termes d'organisation pour réagir face aux pénuries. C'est cette problématique économique, couplée au désir des patients, qui a conduit certaines institutions à se rassembler au sein de CIVICA.

[54] Voir notamment le rapport d'information établi au nom de la mission d'information sénatoriale sur la pénurie de médicaments et de vaccins, 2018.

3.5.2.2. Le modèle de CIVICA est un modèle « non-profit ».

CIVICA est une « non profit non stock » corporation. L'équivalent français serait par conséquent une association à but non lucratif ou un GIE. Elle a été fondée par 7 institutions du monde de la santé (hôpitaux, cliniques, mutuelles) soutenues par 3 acteurs de la philanthropie (fondations, instituts de recherche). Depuis, l'association a été rejointe par plus de 40 autres membres, représentant plus de 1000 hôpitaux (200 000 lits) soit 30 % de l'offre américaine. Elle a ainsi été dotée de fonds suffisants pour débuter son action.

Les membres de CIVICA bénéficient d'un tarif unique et commun pour le médicament, quel que soit le volume qu'ils achètent. En contrepartie, ils prennent un engagement ferme et pluriannuel de volume sur les molécules achetées. Cette visibilité sur les produits que CIVICA doit se procurer lui permet une négociation avec les fournisseurs sur une base de volumes garantis par des contrats pluriannuels à prix fixe. Les membres de CIVICA bénéficient par ailleurs d'une transparence sur la chaine d'approvisionnement et d'un stock de ces médicaments (il n'est pas précisé à quel niveau ni qui le porte).

Les documents de CIVICA laissent entendre que l'association envisage de devenir fabricant. Pour l'instant les informations circulant sur le projet montrent un recours à la sous-traitance pour les premières molécules (certaines usines scandinaves ayant été évoquées dans la presse). Dans un premier temps, CIVICA ne prévoit pas même de récupérer l'AMM de ses produits mais de contracter avec des équivalents exploitants ayant cessé la production (ou fortement réduit les volumes). L'initiative est trop récente pour en connaitre les premiers résultats et, surtout, les niveaux de production concernés.

Les premières cibles de CIVICA sont des produits i) en risque de rupture fréquente et/ou importante ii) critiques pour les patients iii) dont le prix a augmenté de plus de 50 % au cours des trois dernières années iv) qui ne sont vendues que par un nombre limité de vendeurs. Ce sont ainsi 12 molécules que CIVICA prévoit de fournir d'ici à la fin de l'année 2020.

Une initiative comme CIVICA mérite d'être analysée avec attention par les autorités françaises, dans la mesure où elle a développé un modèle d'achat collectif réputé plus fiable, prédictif et efficient, que celui pratiqué par les centrales d'achat françaises.

3.5.3. Quelles applications dans l'écosystème français ?

Un modèle comme CIVICA ne pourrait se développer en France avec le soutien exclusif d'acteurs privés, compte tenu du rôle de l'Etat dans la régulation des prix et l'offre de soin. Pour autant, un tel modèle pourrait être répliqué autour d'acteurs publics jouant un rôle dans l'approvisionnement en médicaments.

3.5.3.1. Quels seraient les bénéfices attendus d'un tel système ?

L'application naturelle d'un tel groupement serait la fourniture de médicaments pour les soins hospitaliers, qui permettent dans un premier temps de définir des volumes récurrents plus facilement que dans le cadre de la médecine de ville, dont les approvisionnements fractionnés par les grossistes-répartiteurs demanderaient un travail de consolidation important.

Un mécanisme comme CIVICA, sous réserve que les hôpitaux acceptent de s'engager à ces horizons et d'une étude de faisabilité juridique dans le cadre du droit français et européen, permettrait de sécuriser un prix et un approvisionnement relativement sûr pour des durées supérieures aux durées des appels d'offres (3 ans maximum en général). L'approvisionnement serait sécurisé par un lien direct avec le sous-traitant, qui devrait être de nature à limiter le risque que les plans de production n'intègrent pas cette production. Cela ne protègerait évidemment pas d'un défaut industriel, voire serait de nature à le rendre plus sévère, sauf à demander au groupement de diversifier systématiquement ses sources d'approvisionnement, comme suggéré *supra*, ce qui complexifie cependant la tâche de la structure.

3.5.3.2. Un moyen de réintroduire des molécules rares ou difficiles à sourcer ?

Lorsqu'il s'agit de dupliquer la fourniture d'un produit rare, voire de rapatrier sa production sur le sol français ou européen, les volumes étant limités, l'intérêt des grands laboratoires est généralement faible, car les chiffres d'affaires et les marges correspondantes ne sont pas suffisants. Certaines parties auditionnées ont évoqué le concept selon lequel un acteur d'intérêt général pourrait pour sa part rechercher des fournisseurs sans chercher une rentabilité au-delà de la couverture du coût du capital. Ils n'ont pas précisé toutefois, dans un contexte de ressources publiques rares, quelle serait l'origine du financement potentiel, ni envisagé le financement de la croissance de cette institution.

Une production « publique privée » pourrait permettre selon ses instigateurs, en théorie et sous réserve de disposer de ressources humaines compétentes expérimentées et motivées (donc sélectionnées et rémunérées à l'identique du secteur privé), de lutter contre certaines pénuries de médicaments de faible volume susceptibles d'être retirés du marché (ou l'étant déjà), ce qui ne représente qu'une partie des difficultés mais permettrait d'améliorer les possibilités thérapeutiques. Serait ainsi concerné, au sein de la catégorie des médicaments essentiels, un petit groupe de molécules « de niche » choisies sur la base de critères liés à leur approvisionnement.

Plusieurs acteurs rencontrés ont pointé les antibiotiques comme une catégorie de médicaments qui pourraient faire l'objet d'une phase d'expérimentation. En effet, le panel d'antibiotiques utilisé dans chaque pays n'est pas homogène mais pour diverses raisons, dont la lutte contre l'antibiorésistance, il pourrait être utile d'ajouter dans l'offre thérapeutique française des molécules utilisées à l'étranger, à condition que l'usage hors AMM d'une telle molécule soit balisé par les autorités d'enregistrement.

Il pourrait être envisagé d'expérimenter la production d'une molécule absente du marché français sur un modèle proche de CIVICA, les pouvoirs publics recherchant un détenteur d'AMM ou développant eux-mêmes l'AMM et ayant recours à des sous-traitants pour le façonnage. En l'absence d'acteur public préexistant, l'avenir montrera si un tel concept, qui nécessite des compétences très pointues est viable réglementairement, industriellement et économiquement.

3.5.3.3. Quels acteurs pour développer ce mode de production ?

Le savoir-faire nécessaire à développer cette activité est celui d'un exploitant :

- Trouver et contractualiser avec des sous-traitants façonniers, éventuellement assurant toutes les fournitures intermédiaires, et éventuellement fournisseurs de matières premières ;
- Éventuellement développer l'AMM en lien avec les sous-traitants ;
- Assurer la pharmacovigilance.

Il s'agit de compétences rares et spécialisées aussi bien au plan scientifique, technique, réglementaire, commercial et marketing. Les contraintes de recrutement et de gestion des personnels inhérentes à la fonction publique rendent peu envisageable la création *ex nihilo* d'un tel acteur dans le périmètre de cette dernière. La seule option pour l'Etat consiste donc à envisager d'apporter son soutien à un éventuel candidat industriel, par tous moyens à la main de la puissance publique (subventions, prêts, allégement des contraintes administratives non strictement liées à la sécurité sanitaire et environnementale, inscription au rang d'industrie stratégique, garantie de prix à long terme).

3.5.3.4. Des acteurs privés, rares, réalisent déjà ce travail de réintroduction.

La mission a pu rencontrer des acteurs qui se sont spécialisés dans la remise sur le marché de molécules rares, disparues ou en fort risque de rupture. L'un des laboratoires en question met un point d'honneur à réintégrer au maximum la chaine de production sur le sol européen, de l'API jusqu'au conditionnement : dans la plupart des cas il semblerait qu'il soit possible d'utiliser la base industrielle européenne pour reprendre cette production, sur des volumes limités.

Ces acteurs ont pu exceptionnellement obtenir des hausses de prix de la part du CEPS au cours de leur négociation de prix, ce qui a rendu possible cette commercialisation. Le coût de développement de l'AMM et de mise en place de la chaine est évalué entre 500 k€ et 1 M€ d'après ces acteurs, dont une

partie est couverte par le Crédit impôt recherche, ce qui permet un temps retour sur investissement de l'ordre de 3 ans, relativement court et permettant de répondre à des problématiques de moyen terme.

Les industriels de la chimie pharmaceutique évoquent plutôt pour leur part des montants typiques d'investissement de l'ordre de 5M€ pour ajouter un réacteur dans un atelier existant, et de l'ordre de 25M€ pour monter un atelier *ex-nihilo* sur un site existant.

Recommandation n°14. **Une fois opérationnel le système automatisé d'analyse des données à mettre en place à l'ANSM, procéder par lancement d'Appels à Manifestation d'intérêt auprès des industriels, dotés de crédits subventionnels pour la réintroduction, avec une chaîne de valeur européenne, de médicaments rares, indisponibles ou dont la chaîne de production présente des maillons faibles.**

3.6. Le renouveau de l'industrie européenne du médicament pourrait demander une intervention plus forte de la part des États et de l'UE

3.6.1. Une politique de compétitivité industrielle favorable est toujours nécessaire au maintien ou développement d'implantations industrielles, quel que soit le produit fabriqué

La réindustrialisation en matière de médicaments dans l'Union européenne et en particulier en France suppose que les entreprises implantées sur son territoire puissent atteindre une rentabilité au moins équivalente à celle de leurs concurrents extra-européens.

Les mesures proposées *supra*, orientées sur le marché du médicament, seraient de nature à améliorer l'efficacité de l'utilisation de la base installée, et donc d'en contenir l'érosion, mais pas nécessairement suffisantes pour déclencher de nouvelles décisions d'investissement.

La rentabilité d'une usine de médicaments ou de matières premières pharmaceutiques dépend de nombreux facteurs génériques :

- Coût des intrants (matière première, fluides, main d'œuvre, coût du foncier, infrastructures…)
- Productivité (normes environnementales, sociales, qualité de la formation…)
- Fiscalité et autres aides des pouvoirs publics
- Facilité d'implantation
- Prix, volume et prévisibilité du marché, capacité d'export

Les trois premiers points (à l'exclusion des matières premières) ne sont pas spécifiques aux usines de produits pharmaceutiques. En matière de compétitivité, la France a des points forts mais aussi des points faibles qu'elle devrait chercher à compenser de manière générale si elle souhaite pouvoir réindustrialiser sa production de médicaments. Le PACTE productif doit permettre d'améliorer la compétitivité industrielle française, ce qui aurait un impact bénéfique, y compris sur l'implantation d'usines de médicament.

Pour accélérer les effets d'une politique générale de compétitivité industrielle, une compensation spécifiquement ciblée sur le secteur du médicament permettrait d'envisager de manière durable, massive et rapide une réindustrialisation dans ce secteur.

3.6.2. Pour soutenir spécifiquement le secteur du médicament, une action au niveau européen serait plus efficace

De manière cohérente avec l'harmonisation des marchés préconisée plus haut, il serait optimal de piloter un tel travail de réindustrialisation au niveau de l'UE, en déterminant une liste de matières premières et de molécules qui devraient être produites sur le sol européen. En effet, la taille du marché joue un rôle dans la compétitivité de l'outil industriel, et le marché UE peut être suffisant pour justifier des investissements nouveaux.

La Commission pourrait ainsi piloter, dans le cadre de son nouveau programme de travail, des appels à projets pour la relocalisation de la chaine de production de certains médicaments, en subventionnant

une partie des investissements nécessaires à la réimplantation des usines, ou en couvrant une partie des surcoûts de production.

Mettre sur pied une telle politique demande un activisme fort de la part des États membres promouvant cette politique, et la France devrait rapidement chercher des soutiens auprès d'autres pays faisant face à des pénuries importantes et ayant une expérience industrielle du médicament à valoriser (Italie, Espagne, Allemagne…). À plus court terme, il est envisageable de rassembler quelques pays (2 à 4) dans le cadre d'un projet commun d'intérêt collectif (IPCEI) si cette procédure peut s'appliquer au domaine du médicament, et porter un projet de soutien auprès de la Commission pour la relocalisation, dans ces pays leaders, d'une partie de la chaine de production.

Au demeurant, l'analyse de l'industrie des producteurs d'intermédiaires chimiques au plan mondial montre que cette industrie peut prospérer au plan européen. Le leader mondial LONZA, de nationalité suisse, implanté industriellement dans le monde entier et notamment en Europe, ne publie pas la décomposition de ses ventes entre les petites molécules et les biologiques, mais vient d'annoncer des résultats globaux en très forte progression dans l'ensemble de ses divisions. La production à façon pour la pharmacie, la biologie et la nutrition réalise des ventes de plus de 4 milliards de CHF, en progression de 11%, avec une rentabilité (EBITDA) de près de 33% rapportée au CA. Le groupe, qui se sépare par ailleurs d'une activité « ingrédients de spécialités » destinée aux applications industrielles et domestiques parce qu'elle ne dégage que 17% de marge, n'exprime aucun doute sur la pérennité de son activité de façonnage chimique pour la pharmacie, dont on peut estimer le volume de ventes au-delà du milliard d'euros. C'est dire que cette industrie en tant que telle n'est nullement condamnée en Europe.

Dans le même esprit, on peut estimer que la valeur ajoutée de l'activité de production chimique exercée par le leader français de l'industrie pharmaceutique dans ses usines européennes, tant pour ses besoins intégrés que pour compte de tiers, si elle était comptabilisée indépendamment, représenterait un chiffre d'affaires de plusieurs centaines de millions d'euros, à marge positive.

Recommandation n°15. **Affirmer le caractère stratégique des industries d'amont du médicament, favoriser l'émergence éventuelle d'un leader national susceptible de jouer un rôle consolidateur à l'échelle européenne et, pour certaines spécialités identifiées comme exposées au risque de pénurie par le système d'information de l'ANSM, procéder de manière anticipée à des appels à proposition en vue de la relocalisation en Europe par des industriels sous conditions économiques garanties à long terme, d'étapes de production stratégiques.**

4. Conclusion et consolidation des recommandations

Les recommandations énoncées au fil du rapport résultent de l'écoute et de l'analyse des propositions formulées par différentes parties prenantes, et de la réflexion synthétique menée par la mission. Certaines d'entre elles ont une portée à court terme et peuvent utilement rejoindre les travaux engagés dans le cadre de la feuille de route ministérielle. D'autres sont de nature réellement stratégique et répondent plus directement à la commande du Premier Ministre et sont reformulées de manière opératoire *in fine* sous forme de méta-recommandations (formulées en caractères gras), qui conditionnent elles-mêmes la mise en œuvre de certaines recommandations plus ancillaires exprimées au décours du rapport.

4.1. Recommandations à intégrer dans les travaux relevant de la feuille de route

- Mettre en œuvre une téléprocédure pour les EDL et les PGP permettant de standardiser l'information et donc de la centraliser dans les bases de données de l'ANSM en vue d'un traitement systématique des éléments industriels [recommandation n°1] Cette tâche peut toutefois être réintégrée dans la méta-recommandation A ci-dessous.
- Clarifier, sous pilotage des comités d'interface de l'ANSM et après avis de la HAS, les critères devant présider, en sus du service médical rendu important, à la classification d'un produit et de ses alternatives en MITM, et instaurer un principe d'open data sur le contenu de la liste des MITM, l'établissement de cette liste demeurant de la responsabilité des exploitants. [recommandation n°4]
- Établir sous pilotage de l'ANSM, en lien étroit avec la HAS, une liste de spécialités MITM à risque fort de pénurie, sur la base d'une méthodologie s'inspirant de la méthodologie élaborée par l'INCa dans le cadre des travaux conduits en CSIS sur les anticancéreux [recommandation n°5].

4.2. Méta-recommandations stratégiques et recommandations corolaires

- **Doter l'ANSM d'un système d'information moderne, intégrant de manière automatisée une cartographie détaillée et à jour, opérateur par opérateur et site par site, de l'ensemble des étapes de production de la totalité des spécialités commercialisées, permettant, par des moyens d'analyse de données, d'identifier de manière prospective les spécialités pour lesquelles, indépendamment du nombre de laboratoires titulaires de l'AMM, une ou plusieurs étapes de production amont (chimie ou mise sous forme pharmaceutique) sont vulnérables car concentrées chez un seul façonnier ou chez un petit nombre d'entre eux.**

Cette recommandation commande en particulier la mise en œuvre des recommandations suivantes énoncées dans le rapport :

- Une fois la base de données opérationnelle, lancer pour les maillons jugés essentiels et à risque de rupture, identifiés via la base de données, une étude portant sur les façonniers impliqués dans ces maillons, afin notamment d'identifier les sites ou les lignes de production pour lesquels le maintien en France ou en Europe sont stratégiques et doivent être encouragés. Cette analyse pourrait être conduite par classe thérapeutique, sous la responsabilité du Ministère chargé de la santé et avec le concours du Ministère chargé de l'industrie [recommandation n°3] ;
- Orienter le programme d'inspection de l'ANSM en fonction du scoring mis en place par l'ANSM, de sorte à intégrer directement le risque de pénuries dans les critères de déclenchement des inspections et/ou de délivrance du certificat de conformité [recommandation n°6].

- **Promouvoir l'instauration d'une coopération internationale réglementaire, sur le mode des ICHs (consacrées à l'harmonisation des procédures de mise sur le marché des molécules nouvelles), pour harmoniser les pratiques réglementaires relatives aux molécules anciennes, partager avec les autres autorités de sécurité du médicament les informations relatives aux**

spécialités susceptibles de pénuries, et coordonner les réponses industrielles ou sanitaires à apporter à ces cas.

- **Proposer un dispositif réglementaire adapté pour les appels d'offres hospitaliers, afin d'imposer aux acheteurs un processus d'achat stratégique favorisant la diversité et la fiabilité des fournisseurs.**

Cette recommandation commande en particulier la mise en œuvre des recommandations suivantes énoncées dans le rapport :

- Dans le cadre du programme PHARE, accompagner les acheteurs hospitaliers pour les faire passer rapidement à une politique de marchés à volumes fermes et prévisibles dans les appels d'offres hospitaliers. [recommandation n°10] ;
- Demander à la DGOS d'accompagner progressivement les acheteurs hospitaliers pour généraliser les appels d'offres multi-attributaires en définissant une méthodologie pour rendre le partage des volumes effectif [recommandation n°11] ;
- Demander à la DGOS, en lien avec la DGE, d'étudier la possibilité d'introduire des critères de notation portant sur la qualité de la chaine de production et éventuellement sa localisation [recommandation n°12].

- **Proposer un dispositif réglementaire adapté pour que le CEPS, retrouvant sa vocation initiale, soit légitime à prendre en considération les perspectives industrielles et puisse, sous réserve de l'avis scientifique et indépendant de la HAS sur la nécessité réelle des spécialités concernées (SMR important confirmé), et sous réserve de l'avis d'une instance *ad-hoc* (à définir) sur la validité des perspectives économiques présentées par les industriels, moduler, annuler voire inverser les baisses de prix imposées à certaines spécialités anciennes dont le tarif de remboursement devient asymptotique au prix de revient.**

Cette recommandation commande en particulier la mise en œuvre des recommandations suivantes énoncées dans le rapport :

- Toiletter la procédure type « article 16 » pour autoriser un mécanisme limitant ou annulant les baisses de prix dans le temps, lors de la constatation d'un risque d'affaiblissement de la chaine de production d'un médicament, en appuyant cette démarche sur l'analyse de la robustesse de la chaine fournie par l'ANSM, sur une confirmation par la HAS de l'absence d'alternative thérapeutique et une confirmation par le DGE (ou une autre autorité désignée par le ministre de l'Industrie) du risque de désinvestissement industriel, en contrepartie d'engagements de fourniture durable par l'exploitant [recommandation n°7] ;
- Mettre en place dans le nouvel accord cadre une procédure permettant de mobiliser les mécanismes de type « article 18 » plus simplement dans le cas de médicaments à risque de rupture de stock, orientée vers le développement et le maintien de moyens de production industriels sur le sol français ou européen, dont le CEPS serait responsable de la mise en œuvre [recommandation n°8] ;
- Mentionner clairement dans la lettre de mission des ministres au nouveau président du CEPS l'importance attachée à la sécurité d'approvisionnement et en corollaire à la capacité de production sur le sol français ou européen d'étapes clés de médicaments importants, y compris anciens et dont le prix est désormais faible, en vue d'assurer une plus grande résilience dans l'approvisionnement national en médicaments [recommandation n°9].

- **Affirmer le caractère stratégique des industries d'amont du médicament, favoriser l'émergence éventuelle d'un leader national susceptible de jouer un rôle consolidateur et, pour certaines spécialités identifiées comme exposées au risque de pénurie par le système d'information de l'ANSM, procéder de manière anticipée à des appels à proposition en vue**

de la relocalisation en Europe par des industriels, sous conditions économiques garanties à long terme, d'étapes de production stratégiques.

Cette recommandation commande en particulier la mise en œuvre des recommandations suivantes énoncées dans le rapport :

- Lancer un AMI doté de crédits subventionnels pour la réintroduction, avec une chaine de valeur européenne, de médicaments rares ou indisponibles [recommandation n°14] ;
- Promouvoir au niveau européen la mise en œuvre par la Commission d'enveloppes dédiées aux appels d'offres subventionnant la relocalisation de la chaine de fabrication de certains médicaments essentiels [recommandation n°15].

Intérêts déclarés :

Jacques Biot a déclaré avoir reçu des honoraires d'orateurs pour des conférences sur l'intelligence artificielle en santé de la part des laboratoires Amgen, BMS, Janssen, Naos, Roche. Il exerce des fonctions de conseil dans le domaine de l'intelligence artificielle appliquée à la santé pour le compte de la filiale d'investissement d'une compagnie d'assurance française d'envergure internationale. Il a été membre du conseil international de la Société C3.ai et est administrateur indépendant de la société Huawei Technologies France. Il détient un nombre limité d'actions de la société Guerbet.

Les autres co-rédacteurs n'ont pas déclaré de liens d'intérêt.

Annexe I :
Eléments de définitions/ Rappel de la réglementation

1. Brève revue de la législation s'appliquant sur les droits de fabrication et de commercialisation des médicaments en France et en Europe

L'accès des médicaments au marché national et européen est garanti par un système d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui assure que tous les médicaments[55] ont été évalués par une autorité compétente et ce, afin de s'assurer de leur conformité aux exigences actuelles de sécurité, de qualité et d'efficacité.

Un système d'autorisation de fabrication garantit par ailleurs que l'ensemble des médicaments autorisés sur le marché européen ne sont fabriqués/ importés que par des fabricants autorisés – dont les activités font l'objet d'inspections régulières de la part des autorités compétentes – qui mettent en œuvre les principes de gestion du risque qualité.

Tous les fabricants de médicaments de l'UE doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication, que les médicaments soient destinés au marché européen ou à l'exportation. La Commission européenne a adopté en 2003 deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments, dont la directive 2003/94/CE s'appliquant aux médicaments à usage humain. Les lignes directrices particulières conformes à ces principes sont publiées dans le guide des BPF dont la responsabilité incombe à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Celui-ci est destiné à servir de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments. Les articles L.5121-556 et L.5138-357 du Code de la santé publique précisent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières dans les médicaments doit être réalisée en conformité avec des bonnes pratiques de fabrication (BPF) dont les principes sont définis par décision de l'ANSM. Les BPF des médicaments constituent un des éléments de la gestion de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente, selon les normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'AMM, l'autorisation d'essai clinique ou les spécifications du produit. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

Les procédures d'AMM des médicaments coexistent à deux niveaux, européen et national. Le règlement CEE n° 2309/93, en vigueur depuis le 1er janvier 1995, fait coexister deux procédures communautaires:

- la procédure centralisée (obligatoire pour les produits issus des biotechnologies) : le laboratoire dépose son dossier de demande d'enregistrement à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour faire l'objet d'une évaluation et d'un avis du comité des spécialités pharmaceutiques. L'EMA fait parvenir cet avis à la Commission européenne, aux Etats membres et au demandeur. Dans les trente jours suivant la réception de l'avis, la Commission prépare un projet de décision et le

[55] Guide de Bonnes pratiques de Fabrication, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, décision du 6 mai 2019

[56] Art.L.5121-5 -La préparation, l'importation, l'exportation, la distribution en gros et l'activité de courtage de médicaments ainsi que la pharmacovigilance, doivent être réalisées en conformité avec des bonnes pratiques dont les principes sont définis par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

[57] « Art. L. 5138-3. - Les matières premières à usage pharmaceutique répondent aux spécifications de la pharmacopée quand elles existent. Pour la fabrication de médicaments, les établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article L. 5124-1 ou à l'article L. 5142-1, les pharmacies à usage intérieur, les pharmacies d'officine, les médecins, les vétérinaires et les personnes autorisées à préparer des autovaccins à usage vétérinaire utilisent, en tant que matières premières à usage pharmaceutique, des substances actives fabriquées et distribuées conformément à des bonnes pratiques, y compris lorsqu'elles sont importées, dont les principes sont définis conformément au droit communautaire par décision de l'ANSM. Ce dispositif est également applicable aux excipients entrant dans la fabrication des médicaments à usage humain, dont la liste et les conditions spécifiques qui leur sont applicables sont fixées par décision de l'ANSM conformément au droit communautaire.»

soumet au comité permanent pour les médicaments à usage humain. Depuis le 20 novembre 2005, elle est obligatoire pour les nouvelles substances destinées à traiter le VIH, les cancers, les maladies neurodégénératives, le diabète, ainsi que pour les médicaments orphelins. Elle s'applique depuis le 20 mai 2008, aux médicaments des maladies auto-immunes et virales ;

- la procédure de reconnaissance mutuelle : le demandeur dépose son dossier dans l'un des Etats membres dit « Etat membre de référence ». Si l'autorisation est accordée, elle peut être étendue aux autres Etats membres, dits « Etats membres concernés », par une procédure de reconnaissance mutuelle. Ce système est souvent considéré comme la version aménagée de la procédure multi-états qui existait antérieurement à 1995 ; il est ouvert à tout médicament non soumis obligatoirement à la procédure centralisée destiné aux marchés de plus d'un Etat membre.

La procédure nationale reste toutefois applicable pour certains médicaments, dont la commercialisation, depuis 1998, se trouve limitée au marché d'un seul Etat membre. Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché est établi selon le modèle européen et doit être conforme à la directive européenne 65/65/CEE. En France, ce dossier est déposé par le demandeur auprès de l'ANSM.

L'implication de l'échelon européen dans l'évaluation du médicament est croissante. Ce renforcement de la procédure centralisée, utilisée notamment pour la quasi-totalité des nouvelles molécules, a permis d'inverser la tendance observée jusqu'alors pour laquelle les procédures nationales demeuraient les plus couramment utilisées, tandis que la reconnaissance mutuelle des AMM nationales entre Etats tendait à s'accroître. La procédure nationale est aujourd'hui limitée aux génériques et les « me too » c'est-à-dire les médicaments créés à partir d'une molécule existante.

2. Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé dans la prévention et la gestion des ruptures de stocks

L'ANSM intervient lorsqu'une rupture de stock ou un risque de rupture de stock lui est signalé, afin d'assurer au mieux la sécurisation, au plan national, de l'accès des patients aux médicaments ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité peut entraîner un risque de santé publique, notamment par l'accompagnement des laboratoires exploitants dans la gestion de telles difficultés. Les mesures déployées (cf. schéma) sont notamment le contingentement de stock et les importations de médicaments provenant en priorité de pays de l'Union.

La loi du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé et son décret d'application du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments a redéfini les instruments à la disposition des pouvoirs publics et a renforcé les obligations sur les acteurs du circuit de fabrication et de distribution. Les exploitants des médicaments doivent assurer un approvisionnement continu et approprié du marché national et prennent toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement.

Dans ce cadre, elles sont contraintes de mettre en place des plans de gestions des pénuries (PGP). Ces plans prévoient notamment la création de stock de sécurité, l'identification de sites de production alternatifs, d'alternatives thérapeutiques étrangères équivalentes pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MTIM) dont les indisponibilités auraient des conséquences graves et immédiates. De plus, les laboratoires exploitants sont tenus d'informer sans délai l'ANSM de toute rupture ou risque de rupture sur ces médicaments et de mettre en place après accord de l'ANSM, les solutions alternatives permettant de faire face à cette situation.

3. Les différents acteurs de la chaîne de fabrication de médicaments

Il est à distinguer deux catégories d'acteurs dans les maillages de la chaîne de fabrication et de distribution de spécialités pharmaceutiques : les structures qui sont établissements pharmaceutiques et celles qui ne le sont pas.

Les acteurs de la chimie fine qui ne sont pas établissements pharmaceutiques ne sont pas soumis aux normes de BPF relevant des autorités sanitaires. Il s'agit notamment des usines de raffinerie de

pétrochimie. Ces structures produisent des intermédiaires de synthèses chimiques et des solvants nécessaires à la synthèse pharmaceutique et se situent en amont ou en sous-traitance des fabricants de matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) et aussi en sous-traitance des usines de formulations médicamenteuses.

Les établissements pharmaceutiques ayant une responsabilité dans la fabrication et la distribution des médicaments en France, et relevant ainsi du champ de compétence de l'ANSM sont notamment[58] au regard du périmètre de notre mission :

1° Le fabricant, l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments. La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes, telles qu'elles sont définies par les BPF.

2° L'importateur, l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments en provenance : a) D'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ; b) Ou d'autres Etats membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen lorsque les médicaments, produits ou objets ont été fabriqués par un établissement non autorisé au titre l'article 40 de la directive 2001/83 du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

3° L'exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'AMM mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit.

Finalement, le demandeur de l'AMM auprès d'une agence sanitaire est le laboratoire titulaire de l'AMM qui peut être distinct ou non du laboratoire exploitant. L'exploitant demeure une particularité de la législation française en Europe. Les autres pays européens ne répondant pas à cette spécificité, le titulaire de l'AMM est le laboratoire qui exploite l'AMM de son médicament. Toutefois, le droit de commercialisation d'une AMM pourra se revendre entre laboratoire titulaire d'AMM.

4° Le dépositaire, l'entreprise se livrant, d'ordre et pour le compte : d'un ou plusieurs exploitants de médicaments ; ou d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs d'objets de pansement ou articles présentés comme conformes à la Pharmacopée ou de produits officinaux divisés, au stockage de ces médicaments, produits, objets ou articles dont elle n'est pas propriétaire, en vue de leur distribution en gros et en l'état ;

5° Le grossiste-répartiteur, l'entreprise se livrant à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, en vue de leur distribution en gros et en l'état. Cette entreprise peut également se livrer, d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine à l'achat et au stockage de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état.

Le grossiste-répartiteur et le dépositaire qui, tous deux, ont des activités de stockage se différencient par le fait que le premier est propriétaire de son stock et que le second ne l'est pas.

[58] Article R5124-2 Modifié par Décret n°2017-20 du 9 janvier 2017 - art. 1

4. Ruptures de stock de médicaments : quelle(s) définition(s) ?

- La notion de rupture d'approvisionnement serait spécifique à la France.

Le décret n° 2012-1096 du 28 septembre 201259 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain introduit pour la première fois en France la notion de rupture de d'approvisionnement et demande aux laboratoires exploitants de « suivre leur circuit de fabrication en informant l'ANSM de tout dysfonctionnement pouvant être à l'origine d'un défaut d'approvisionnement sur le marché national ».
Il donne par ailleurs la définition suivante de la rupture d'approvisionnement : « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient. Le pharmacien tient à la disposition du directeur général de l'agence régionale de santé les éléments prouvant les ruptures d'approvisionnement ayant nécessité un appel des centres mentionnés au III ».
Le décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments a introduit la notion de rupture de stock, définie comme « l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin ». Il fixe les critères permettant d'identifier les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les exploitants de médicaments devront mettre en place des plans de gestion des pénuries et définit le contenu de ces plans.

- Certains pays européens ainsi que les Etats-Unis ont fait le choix d'une définition unique qui regroupe les notions de rupture de stock et rupture d'approvisionnement.

Dans son rapport sorti en octobre 2019, la Food and Drug Administration avait proposé également proposé la définition suivante de la rupture de stock : une période de temps au cours de laquelle « la demande ou la demande projetée pour le médicament à l'intérieur du marché américain excède l'offre ».
L'American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) donne quant à elle deux critères pour identifier une rupture de stock de médicament : l'information de l'indisponibilité d'un médicament doit être vérifiée simultanément entre le fabricant de médicament constatant l'incapacité à répondre à une commande et la pharmacie délivrant un médicament.
En Europe, l'EMA a créé une task-Force sur le sujet et a proposé également une définition en septembre 2018 : « une pénurie de médicament à usage humain ou vétérinaire survient lorsque l'offre ne répond pas à la demande/au besoin au niveau national ». Par ailleurs, peu de pays européens ont défini la rupture d'approvisionnement : la Roumanie considère la diminution du stock au niveau national d'une spécialité pharmaceutique à concentration déterminée (soit l'ensemble des médicaments comprenant la même substance au même dosage) pendant sept jours consécutifs, en-deçà de la rotation mensuelle moyenne du stock, comme le signe d'une situation de rupture ; la Slovénie définit la rupture d'approvisionnement d'un médicament comme l'état du marché dans lequel les entités commerciales responsables de l'approvisionnement du marché échouent à fournir les quantités requises du médicament dans un délai approprié. Cette définition s'applique à l'ensemble des acteurs de la chaîne de distribution (fabricants, titulaires d'AMM, grossistes et pharmacies). En Belgique, il est évoqué des cas d'« indisponibilité des médicaments » ou indisponibilité temporaire qui doit « être notifiée si l'on s'attend à ce que l'indisponibilité du médicament dure au moins 14 jours et ce dans les 7 jours après le début de l'indisponibilité. »

[59] « L'entreprise pharmaceutique exploitant des médicaments assure un approvisionnement approprié et continu de tous les établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste-répartiteur mentionnée au 5° de l'article R. 5124-2 afin de permettre à ces derniers de remplir les obligations prévues à l'article R. 5124-59 et de manière à couvrir les besoins des patients en France. »

La plupart des pays se seraient accordés à définir une seule définition pour qualifier les ruptures de stock de médicaments. Ils ont en commun de d'associer une notion de durée durant laquelle les capacités produire et à approvisionner un marché, qui lui est défini par un périmètre géographique et sur un volume de ventes, sont insuffisantes. Ce choix de définition a l'avantage de donner une perspective sanitaire notamment par le choix de quantifier l'indisponibilité effective d'un médicament.

- Cette définition unique ne permet pas de cibler les difficultés industrielles intervenant en amont et de mettre en place les mesures de prévention appropriées.

Toutefois, cette définition ne permet pas cibler les difficultés industrielles intervenant en amont de la chaîne de distribution. Ainsi, le choix de proposer deux définitions, une première pour illustrer les difficultés sanitaires, à savoir la définition de la rupture d'approvisionnement, et une seconde pour illustrer les difficultés industrielles, à savoir la définition de la rupture de stock, apparaît comme un choix pertinent. Cette seconde définition permet d'identifier les secteurs d'activité faisant le plus l'objet de dysfonctionnements industriels et permettra de proposer des mesures préventives le plus en amont possible pour d'une part réduire la gravité d'une rupture d'approvisionnement d'autre part l'éviter. Il s'agit bien du choix que l'ANSM a fait pour le suivi des ruptures de stock et des ruptures d'approvisionnements de médicament. Cette dichotomie est également reprise et utilisée par le LEEM[60], dans son plan d'actions contre les pénuries de médicaments.

- Le rapport utilise principalement la notion de rupture de stock, selon les contours mis en place par l'ANSM.

Nous avons retenu comme définition, celle d'une rupture de stock de médicament la définition retenue par l'ANSM pour le suivi de ses signalements, présentation médicamenteuse par présentation. En effet, chaque présentation médicamenteuse implique une différenciation dans la ligne de production.
Une rupture de stock est signalée par un laboratoire exploitant lorsque ce dernier constate qu'un dysfonctionnement ou un risque de dysfonctionnement peut contrecarrer l'approvisionnement au niveau national de la présentation médicamenteuse qu'il commercialise.
La législation française ne prévoit pas le terme « pénuries de médicaments » hormis lorsqu'elle a défini le « plan de gestion de pénurie » en dans la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016. Il ne sera pas évoqué le terme de pénuries de médicaments dans ce rapport.

- Une poursuite de travaux d'harmonisation des définitions au niveau européen apparaît nécessaire.

La mission considère qu'il serait nécessaire de clarifier au niveau européen la sémantique des ruptures de stock, en distinguant si possible rupture de stock et rupture d'approvisionnement, et en intégrant si possible à la définition proposée par l'EMA la notion de durée de rupture de stock.

[60] Pénuries de médicaments : le plan d'action du LEEM. Atelier Presse 19 février 2019.

Annexe II: Typologie des médicaments en rupture de stock[61] : données quantitatives

Les données quantitatives utilisées par la mission sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM sur la période 2012-2018, soit sept années de données et provenant du mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie, A Benhabib, Université de Strasbourg, décembre 2018.

1. L'évolution dans le temps des ruptures de stock par DCI/par présentation

La figure n°1 illustre l'augmentation entre 2013 et 2017, puis l'accélération entre 2017 et 2019 du nombre de signalements de ruptures de stock de présentation de MITM. Le pic de signalements entre 2012 et 2013 s'explique notamment par la mise en place du décret du 28 septembre 2012 portant obligation de signaler des ruptures de stock à l'ANSM. On observe que le nombre de DCI n'a pas suivi exactement la même cinétique que celle des présentations de médicaments. Le nombre de DCI est resté relativement stable entre 2013 et 2017 pour s'accélérer en 2017, alors que le nombre de présentations était décroissant entre 2013 et 2015, croissant depuis 2015 pour s'accélérer depuis 2017.

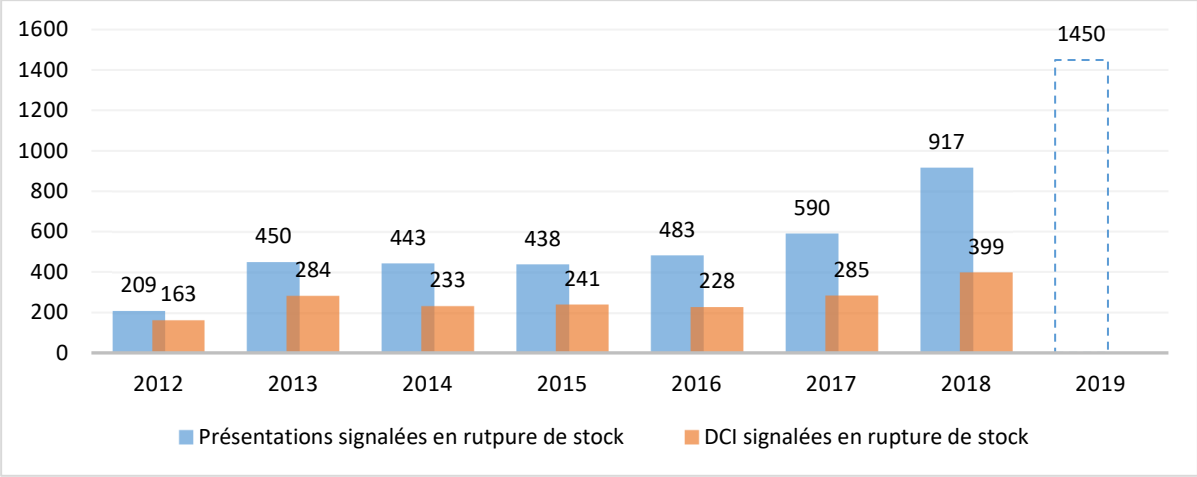


Figure n°1: Evolution du nombre de présentations de MITM et du nombre de DCI signalées par année. Source : Mission, Benhabib A &.al BMJ Open, March 2020[62], ANSM

En 2016, ce sont 2 800 DCI qui ont une AMM pour une commercialisation sur le territoire français pour environ 16 591 présentations différentes de médicaments dont 30% sont des génériques. En 2018, près de 13% des DCI autorisées ont l'objet d'un signalement auprès de l'ANSM et plus de 60% des DCI autorisées en France qui ont déjà fait d'au moins un signalement à l'ANSM.

2. Les principales classes thérapeutiques concernées

La figure n°2 renseigne sur la répartition cumulée de la période 2012-2018, des signalements de ruptures de stock de MITM en fonction de la classification médicamenteuse ATC proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé répartie en 14 classes médicamenteuses. Les principales classes

[61] Les préparations magistrales, les préparations hospitalières, les préparations officinales, les préparations de thérapie génique et les médicaments de thérapie innovante, les médicaments homéopathiques, les préparations de thérapie cellulaire xénogénique, générateurs, trousses et précurseurs sont exclus du champ d'analyse de ce rapport. Les médicaments d'origines biologiques sont exclus du champ des recommandations du rapport.

[62] Benhabib A, Ioughlissen S, Ratignier-Carbonneil C, Maison P. *The French reporting system for drug shortages : description and trends from 2012 to 2018. An observational retrospective study.* BMJ Open, March 2020

médicamenteuses ayant fait l'objet de ruptures de stock sont les antiinfectieux, les antinéoplasiques et les médicaments du système nerveux. La classe des médicaments du système cardiovasculaire avec la « crise du valsartan » de juillet 2018 décrit un nombre de signalements de ruptures de stock très important au regard du nombre de présentations contenant « des sartans » existants. En effet, près d'une centaine de signalements de valsartan ont été enregistrés en 2018. Ces trois classes sont à l'origine de près de 50% des ruptures de stock de MITM.

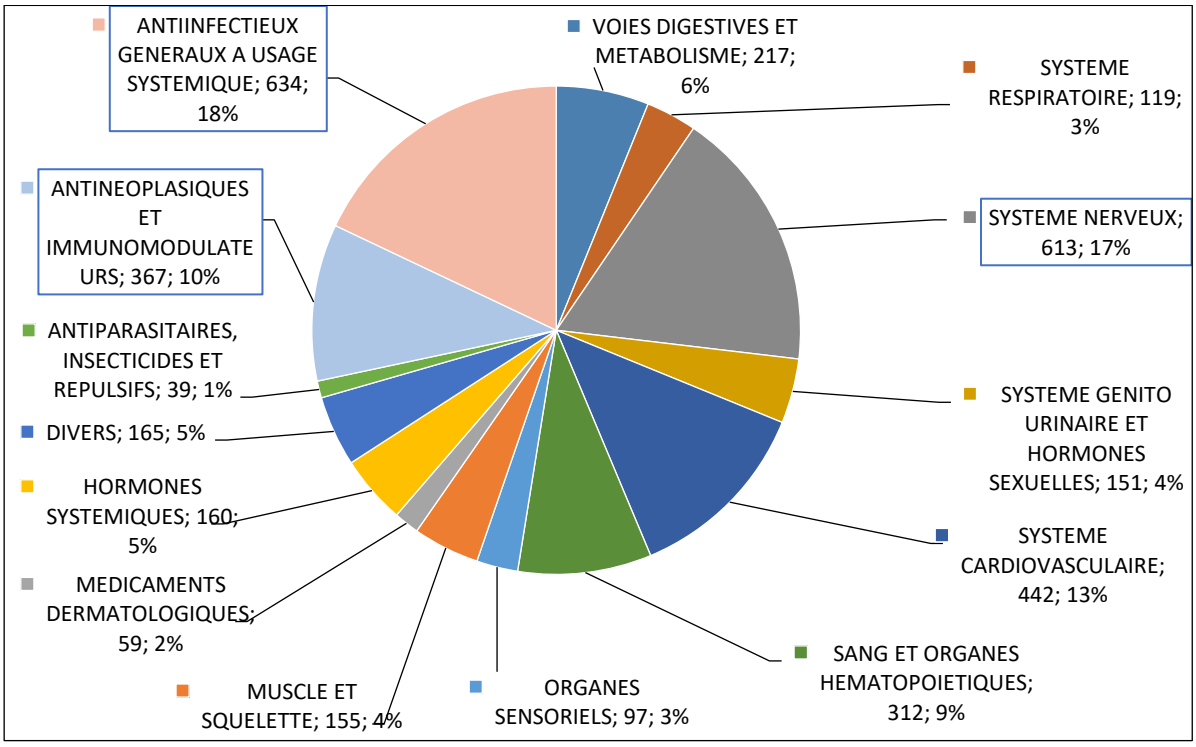
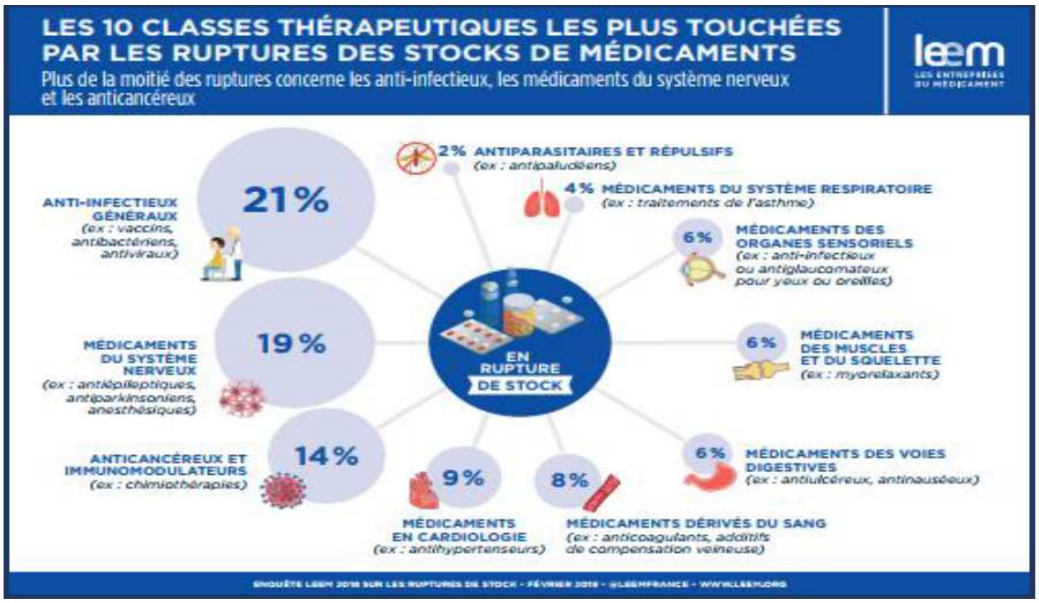


Figure n°2 : Classes thérapeutiques ATC des présentations de médicaments signalés en rupture de stock sur la période 2012-2018.
Source : Mission, Thèse Pharmacie A. Benhabib, ANSM[63]

Dans son enquête auprès des exploitants français en 2018, le LEEM génère le même constat en termes de classes thérapeutiques impactées par les ruptures de stock pour l'année 2017 (cf. figure ci-après). Ce sont les anti-infectieux qui arrivent en tête suivis des médicaments du système nerveux et des antis cancéreux. Ce constat n'est pas simplement national, il est aussi européen[64] et mondial[65].

[63] Les données quantitatives sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.
[64] PauwelsK & al. Drug shortages in European countries : a trade-off between market attractiveness and cost containment ? *BMC Health Serv Res* 2014 ; 14 :438.
[65] Hawley &al. Longitudinal trends in U.S. drug shortages for medication used in emergency departments (2001-2014). Acad Emerg Med 2016 ; 23 :63-9.



Source : enquête 2018 du Leem sur les déclarations de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stocks faites en 2017 auprès de l'ANSM

Figure n°3: Répartition des classes thérapeutiques de médicaments : résultat de l'enquête du LEEM

3. Les formes galéniques concernées

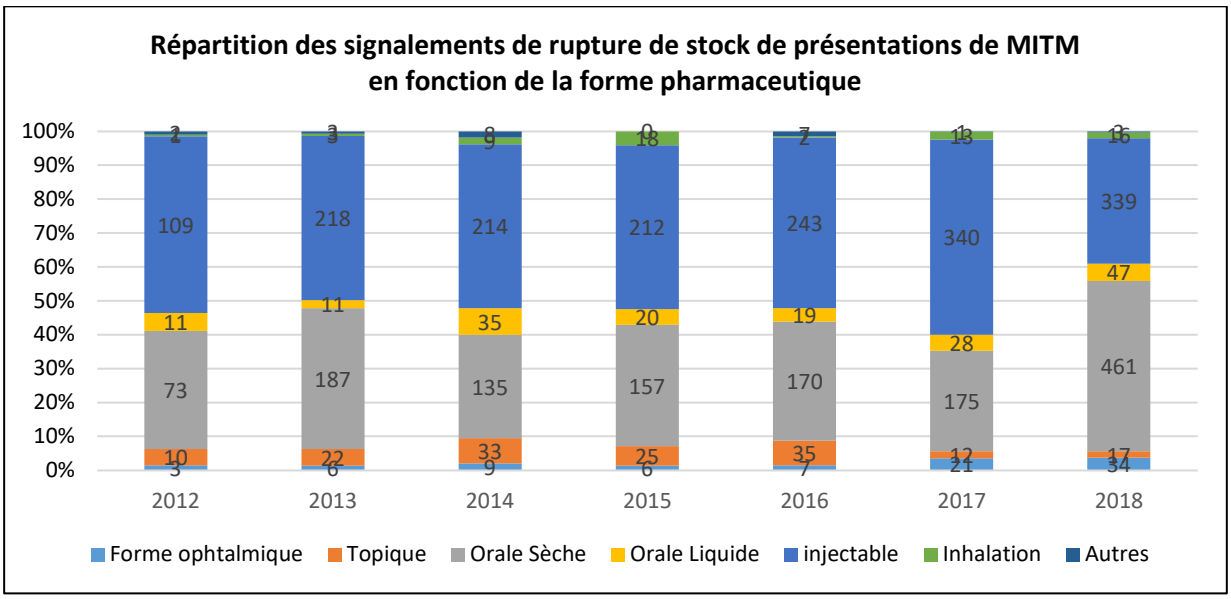


Figure n°4: Signalement des présentations de MITM repartis en fonction de leur forme pharmaceutique
Source : Mission, ANSM[66]

La figure n°4 illustre la prédominance des formes orales sèches (50% des ruptures pour l'année 2018) et des formes injectables (37% des ruptures) parmi les ruptures de stock en valeur absolue. Toutefois, les formes injectables sont deux fois moins nombreuses que les formes orales sèches sur le global des présentations de médicaments autorisés.
A noter que les médicaments injectables représentent des médicaments à plus forte technicité et font l'objet de normes réglementaires plus élevées que les formes orales sèches.

[66] Les données quantitatives sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.

4. La répartition des ruptures de stock en fonction de la procédure d'AMM

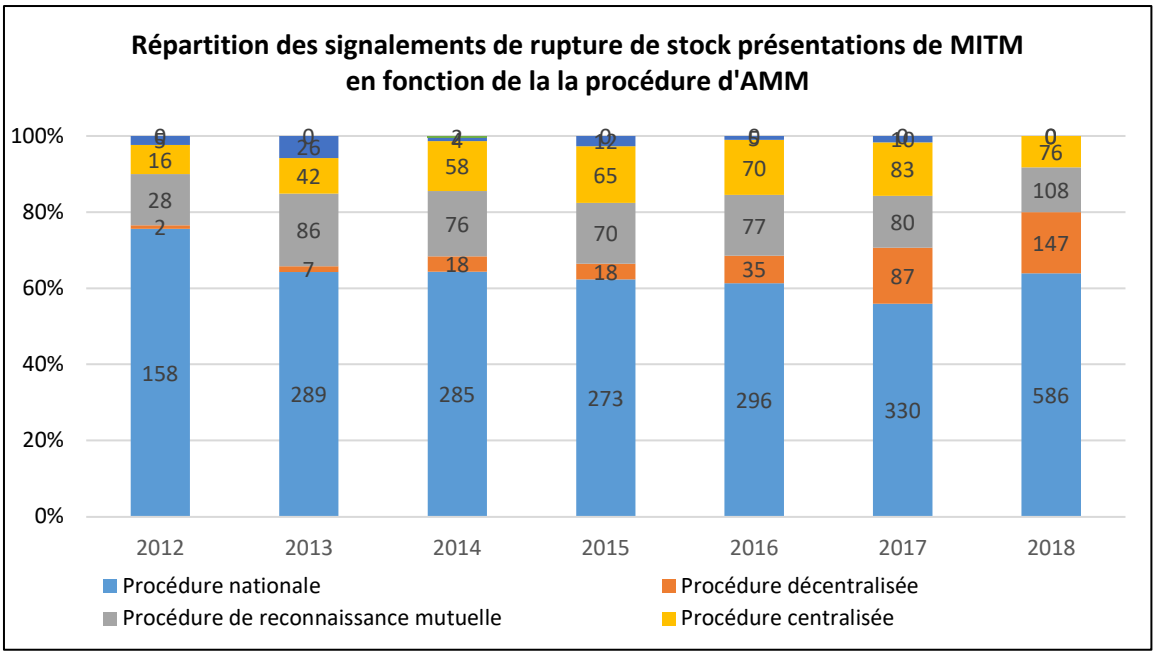


Figure n°5 : Signalement de MITM en fonction de la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)
Source : Mission, ANSM[67]

Chaque année, plus de 65% des MITM signalés en rupture de stock avaient une procédure d'AMM nationale.

5. La répartition des ruptures de stock en fonction de la date d'AMM

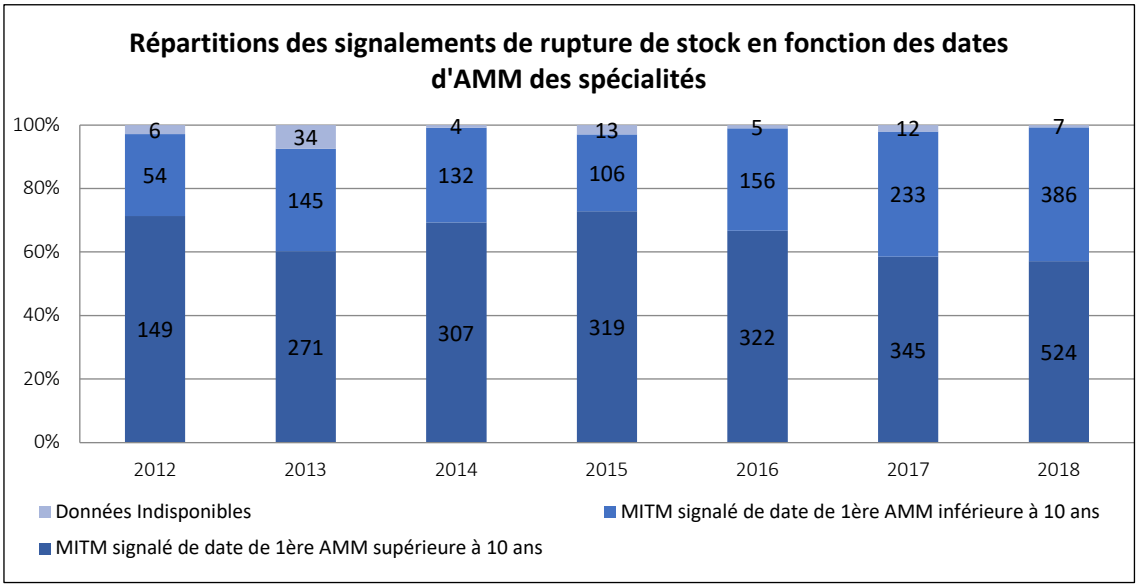


Figure n°6 : Signalements de MITM en fonction de la date d'Autorisation de Mise sur le Marché
Source : Mission, ANSM[68]

[67] Les données quantitatives sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.
[68] Les données quantitatives sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.

Chaque année, au moins 60 % des MITM signalés en rupture de stock avaient une procédure d'AMM datant d'au moins 10 ans en date de son signalement. Cette information correspond à la donnée identifiée dans le schéma ci-dessous. En effet, dans les procédures dites nationales sont les procédures anciennes. Elle correspond également aux procédés de fabrication des médicaments : les méthodes de fabrication des médicaments issus de la chimie étant des procédés plus anciens.

6. La répartition de signalements de rupture de stock officines/hôpitaux

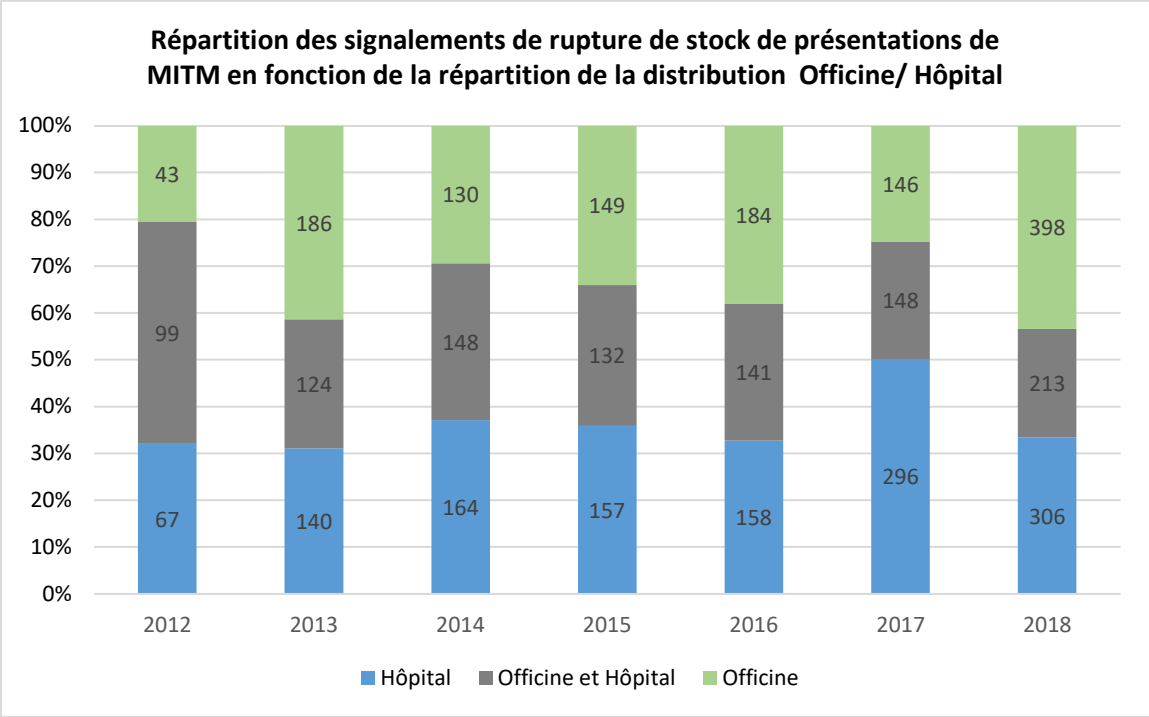


Figure n°7: Signalement de présentations de MITM en fonction du canal de commercialisation hôpital versus ville

Source : Mission, Thèse Pharmacie A. Benhabib, ANSM[69]

Ce schéma illustre le fait que le canal de distribution hospitalier a fait davantage plus l'objet de ruptures de stock que le canal officinal. Il est à noter que la quasi-totalité des médicaments commercialisés à l'hôpital sont des MITM.

[69] Les données quantitatives sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.

7. La durée moyenne des ruptures

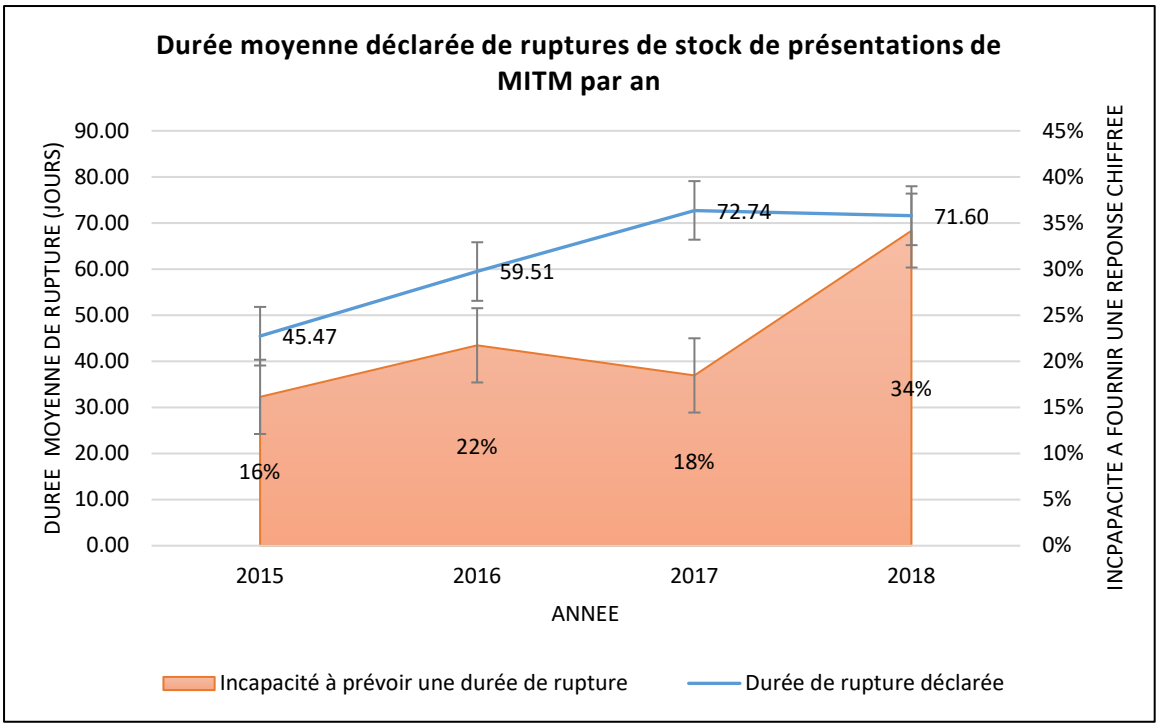


Figure n°8: Durée moyenne déclarée par les laboratoires exploitants d'une rupture de stock de MITM
Source : Mission, ANSM[70]

L'« incapacité de prévoir une durée de rupture de stock », identifiée en légende dans la figure n°8, signifie que le laboratoire exploitant n'est pas en mesure de fournir une information sur la durée d'une rupture de stock. Plusieurs raisons peuvent expliquer une telle situation. En effet, identifier une cause de rupture de stock n'est pas nécessairement évident : une ligne de production peut faire l'objet d'aléas techniques très divers tels que l'installation d'un nouveau réacteur dont le calibrage est nouveau, ou la programmation d'un nouveau système d'exploitation informatique. Identifier puis résoudre une cause peut dans ces conditions être long et délicat.

Les ruptures de stock de médicaments dont la cause est l'indisponibilité du principe actif sont identifiées par les acteurs rencontrés par la mission comme plus durables, et plus graves dans leurs effets cette activité se positionnant parmi les premières étapes de fabrication, le nombre d'acteurs en aval est potentiellement important.

L'analyse des données quantitatives mettant en lien les causes déclarées avec les durées déclarées ne permet toutefois pas d'étayer totalement cette conclusion : les ruptures renvoyant à des « causes industrielles liées aux matières premières » n'apparaissent pas, sur longue période, significativement plus durables que les autres types de ruptures d'origine industrielle. Toutefois, ces résultats s'appuient uniquement sur des fabricants qui déclarent être en mesure de prévoir la durée de rupture. Or, la capacité d'estimation des durées de ruptures renvoyant à des « causes industrielles liées aux matières premières » apparaît tendanciellement plus faible, aboutissant vraisemblablement à une sous-déclaration pour cette catégorie de ruptures, et étant à l'origine d'un biais significatif. Pour l'année 2018, 34% des déclarants n'ont pas pu estimer une durée de rupture de stock. Cette proportion est largement représentée par les signalements de ruptures de stock de valsartan. En effet, les fabricants confrontés devant une difficulté technique inédite n'ont pas été mesure de prévoir une durée de rupture alors qu'*a posteriori* cette durée a été supérieure à 6 mois.

[70] Les données quantitatives sont issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM. Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie. A. Benhabib. Université de Strasbourg, décembre 2018.

8. Analyse des distributions de chiffres d'affaires et des prix au gramme des médicaments

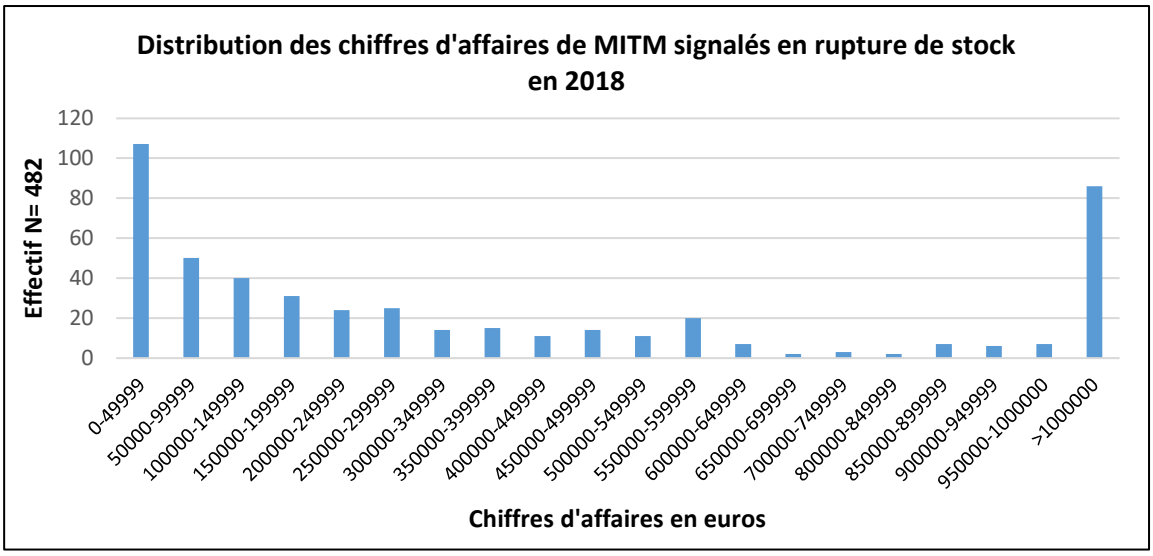


Figure n° 9: Distribution des chiffres d'affaires des spécialités médicamenteuses ayant fait l'objet de ruptures de stock sur le marché ville en 2018.
Source : Mission, DSS, DGE, ANSM

La figure 10 représente la distribution d'un effectif de 482 chiffres d'affaires de spécialités ayant fait l'objet de ruptures de stock durant l'année 2018 ; la figure 11, la distribution des chiffres d'affaires des spécialités médicamenteuses disponibles sur le marché ville en 2018.

Il est à noter que la figure 10 rapporte seulement des chiffres d'affaires par spécialité alors que la figure 11 rapporte les chiffres d'affaires de l'ensemble des présentations disponibles sur le marché ville.

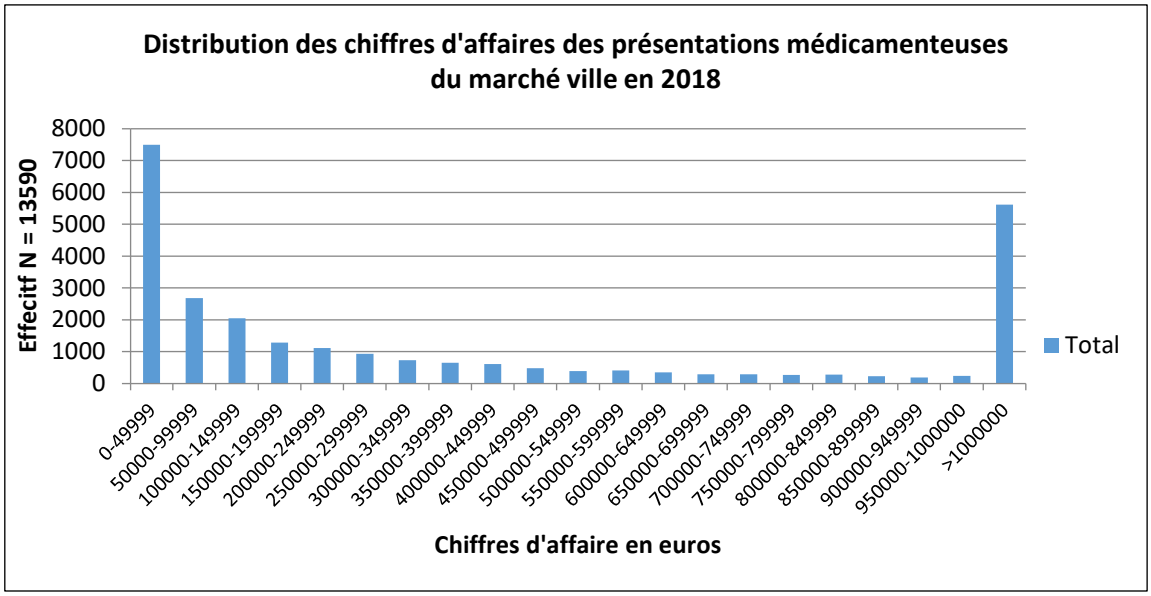


Figure n° 10 : Distribution des chiffres d'affaires des spécialités médicamenteuses disponibles sur le marché ville en 2018
Source : Mission, DGE

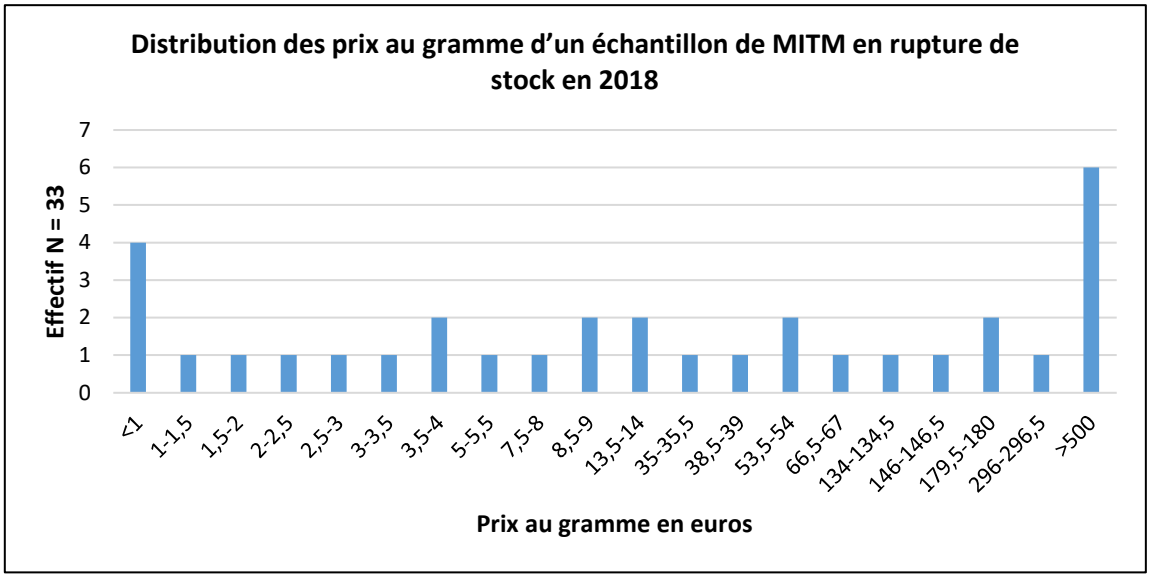


Figure n° 11 : Distribution des prix au gramme d'un échantillon de médicaments en rupture de stock en 2018

Source : Mission, DSS, DGE, ANSM

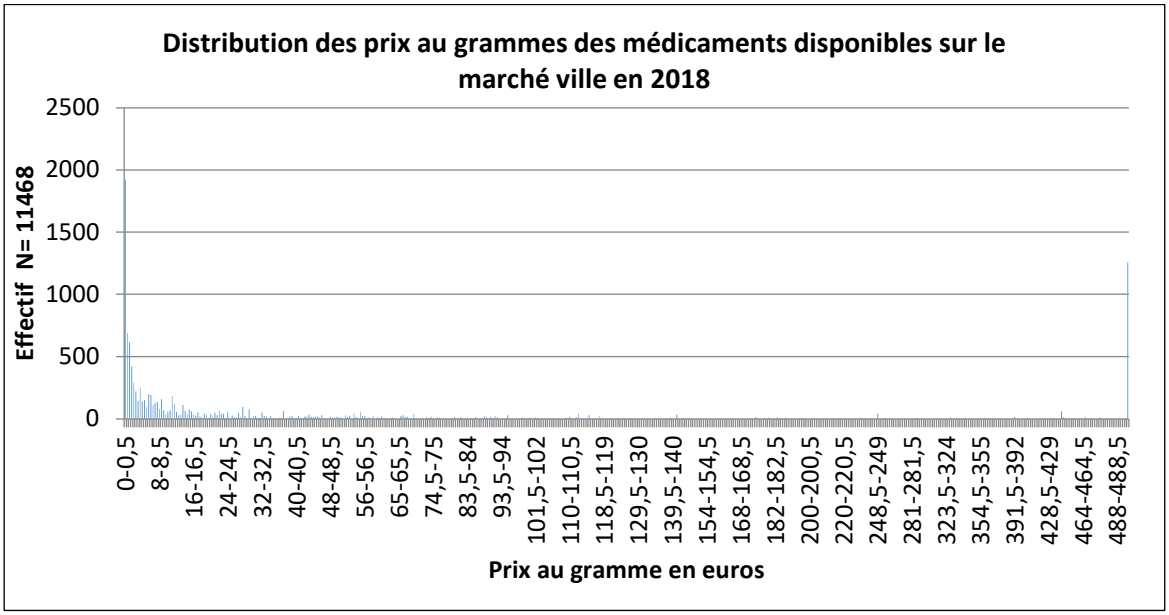


Figure n° 12 : Distribution des prix au gramme des médicaments disponibles sur le marché ville en 2018

Source : Mission, DGE

Les profils de distribution des prix au gramme du groupe général présentent un pic à droite. Les valeurs extrêmes demeurent différentes dans le sens où le prix maximum au gramme pour le groupe général s'élève à plus de 148 000 euros le gramme, contre 71 000 euros le gramme pour le groupe des médicaments en rupture. Toutefois, il ne semble pas que les profils de distribution soient différents et il serait difficile de conclure que les médicaments en rupture aient un modèle de financement significativement différent de ceux des médicaments en général.

9. Localisation des fabricants d'Active Pharmaceutical Ingredient (API) disposant d'un CEP

La carence d'informations globales sur les identités des acteurs et leurs activités a représenté un véritable obstacle à l'objectif de cartographie des sites de fabrication d'API et de production de médicaments. La mission a pu exploiter plusieurs sources d'informations et les a puisées, chaque fois qu'elle a pu y avoir accès, en considérant les biais que chacune de ces sources pouvaient receler.

L'EDQM répertorie l'ensemble des établissements titulaires de CEP. La figure n°14 renseigne sur la répartition géographique des titulaires de ces CEP. Il est à noter que 36% des titulaires de CEP seraient positionnés sur le territoire européen, 23% en Inde et 25% en Chine. Ces proportions correspondent aux informations rapportées dans le rapport de la FDA d'octobre 2019 sur les ruptures de stock de médicaments.
Le champ couvert par l'EDQM comporte plusieurs biais dans le sens où tous les fabricants d'API n'utilisent pas un CEP pour un octroi d'AMM. Il existe d'autres formats de certificats de conformité à la Pharmacopée, comme le Drug Master File (DMF), ce dernier permettant également de valider l'octroi d'AMM. Il a été rapporté à la mission que seulement un tiers des fabricants d'API mondiaux disposaient de CEP. Un second biais existe dès lors qu'un CEP est délivré à un établissement qui peut disposer d'un ou plusieurs sites de fabrication.

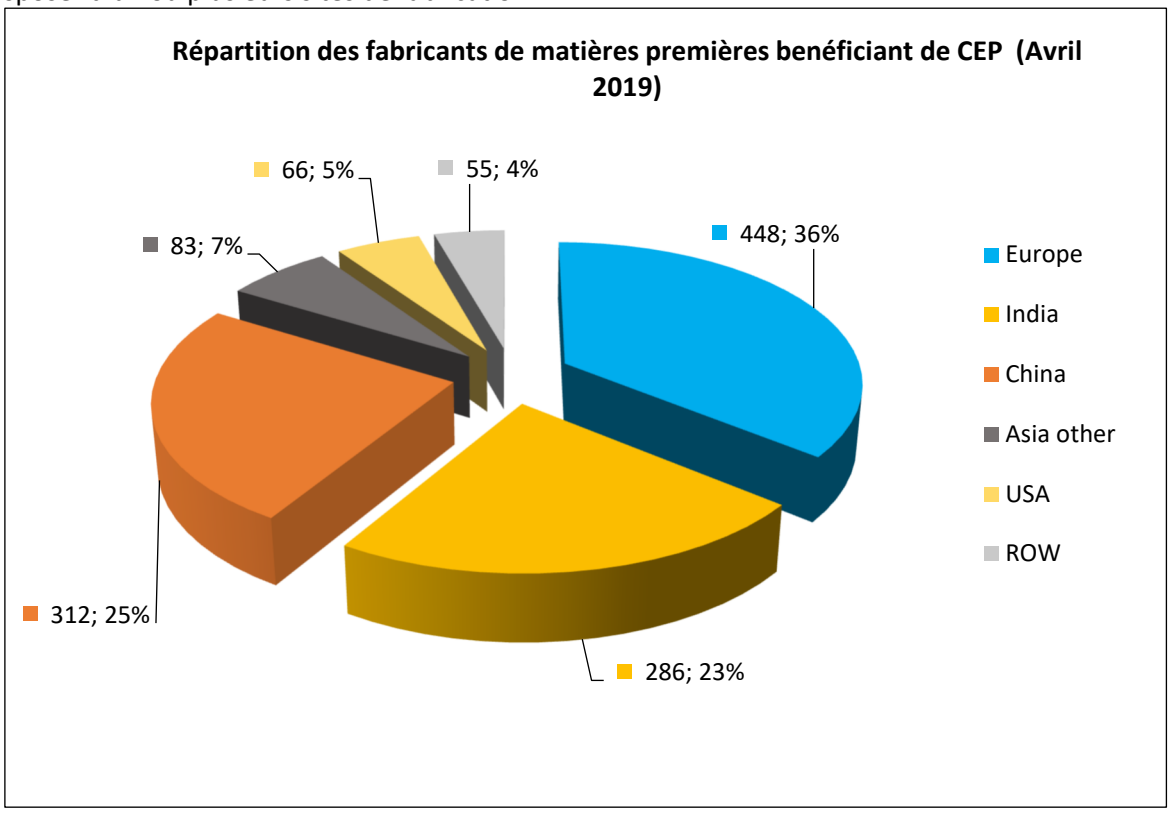


Figure n°13 : Répartition des fabricants d'Active Pharmaceutical Ingredient (API bénéficiant d'un CEP,) avril 2019

Source : Mission, EDQM

10. Analyse des données issues des états des lieux (EDL) sur la localisation des fabricants et fournisseurs de matières actives pour les médicaments fabriqués sur le sol français.

Une seconde source d'information a pu être exploitée par la mission, à savoir les états des lieux (EDL) fournis par les laboratoires exploitants à l'ANSM chaque début d'année calendaire. Les EDL répertorient les commandes des exploitants passées auprès de leurs façonneurs situés sur le territoire français. Chaque façonneur passe également à son tour des commandes auprès d'un fournisseur qui à son tour peut passer des commandes auprès de son fabricant d'API. Il est possible que chacun des trois acteurs décrits représente une seule et même entité mais tous les cas de figures peuvent exister. La mission a saisi les données issues de ces EDL à la main afin de constituer une analyse préliminaire lui permettant de se faire une idée sur cet échantillon restreint.
Les figures 15 et 16 illustrent que ces sous-traitants privilégieraient un réseau de fournisseurs européens pour les matières actives (environ ¾ des références). Toutefois, il est à noter qu'une proportion significative des EDL concernant de ces fabricants sur le sol français ne comportait pas d'information sur l'identité de ces acteurs et de leur sourcing, notamment en raison de la variabilité des documents. Par ailleurs, aucune information n'était disponible dès lors que la fabrication de l'API

est faite hors de France, ce qui représente la majeure partie des fournisseurs de laboratoires exploitants. Cet élément constitue un biais dans le sens où les exploitants français sous-traitent, pour la phase de fabrication, dans une proportion indéterminée avec des acteurs qui ne sont pas localisés sur le territoire national. Cette analyse mériterait donc d'être complétée par une analyse portant sur tous les fabricants de médicaments vendus en France, qu'ils soient ou non localisés sur le sol français. Cela supposerait toutefois de faire évoluer la définition réglementaire des EDL.

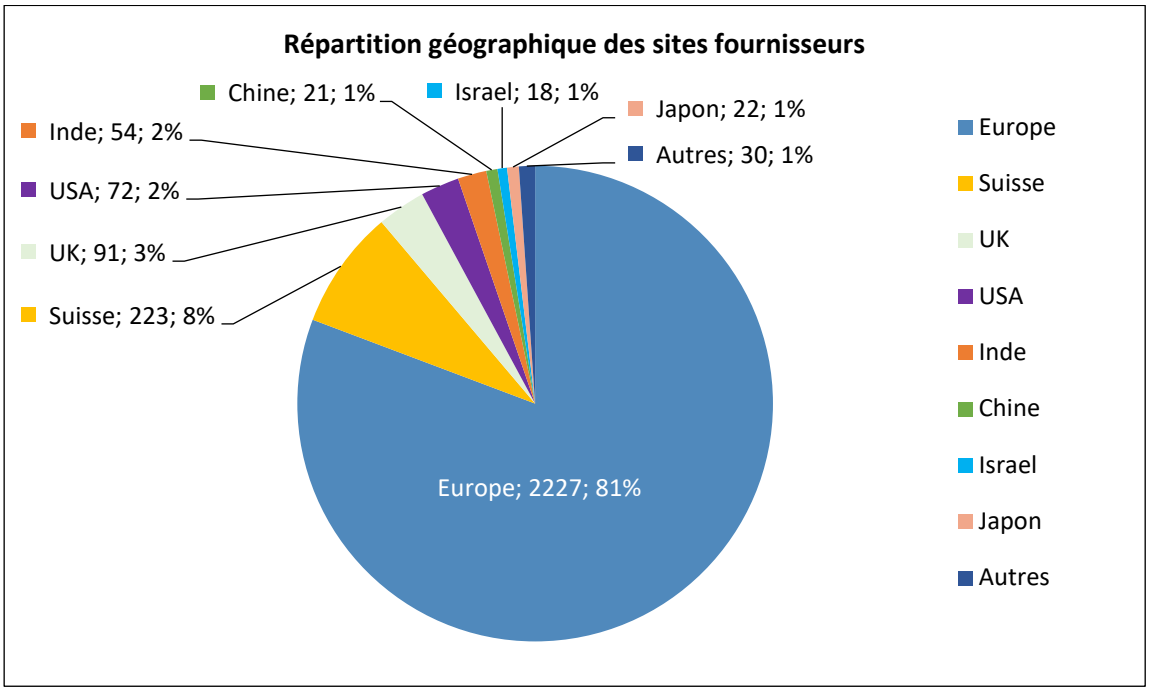


Figure n°14 : Répartition des fournisseurs de sous-traitants basés sur le sol français

Source : Mission, ANSM

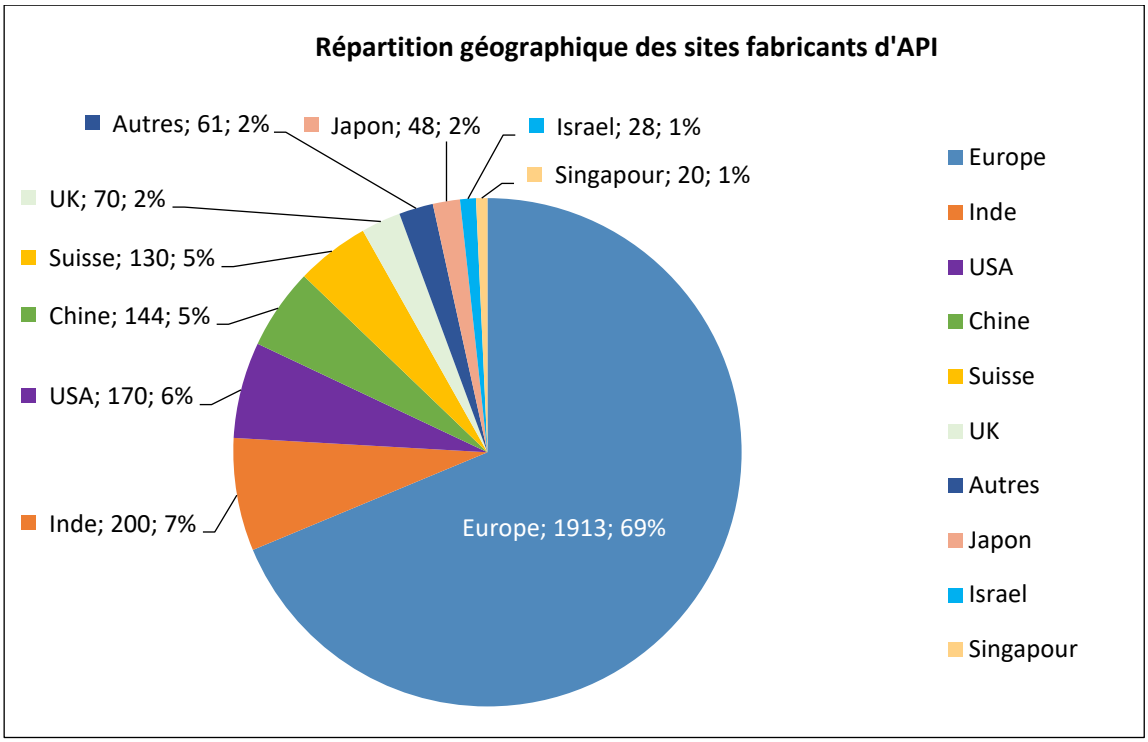


Figure n°15 : Répartition des sites fabricants des API des sous-traitants français

Source : Mission, ANSM

ANNEXE III :
Liste des personnes rencontrées

Ministère des solidarités et de la santé

Inspection Générale des Affaires Sociales

- Mme Juliette ROGER, inspectrice
- Mme Muriel DAHAN, inspectrice
- M. Dominique GIORGI, inspecteur général
- Mme Céline PERRUCHON, inspectrice.

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

- M. Dominique MARTIN, directeur général ;
- Mme Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL, directrice générale adjointe chargée des opérations ;
- M. Bernard CELLI, directeur de l'Inspection ;
- Mme Mélanie CACHET, directrice adjointe au sein de la direction de l'Inspection ;
- M. Florent ROBIC, chef de pôle DQRS.

Direction Générale de la Santé (DGS)

- M. François BRUNEAUX, adjoint à la sous directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins ;
- Mme Martine BOULEY, pharmacien en charge du dossier pénurie des médicaments ;
- Mme Louise CHENILLET, juriste au bureau du médicament de la sous-direction de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins.

Direction Générale de l'Offre des Soins (DGOS)

- Mme Emmanuelle COHN, cheffe du bureau qualité et sécurité des soins ;
- M. Raphaël RUANO, responsable du programme PHARE.

Direction de la Sécurité Sociale (DSS)

- M. Nicolas LABRUNE, sous-directeur du financement du système de soins ;
- Mme Floriane PELON, cheffe du bureau des produits de santé ;
- M. Edouard HATTON, bureau des produits de santé.

Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

- M. Jean-Patrick SALES, vice-président médicaments ;
- M. Sébastien TRINQUARD, conseiller en charge du marché pharmaceutique.

INCA

- M. Thierry BRETON, directeur général ;
- Mme Sophie NEGELLEN, responsable du département médicament.

Ministère de l'Economie

Direction Générale des Entreprises (DGE)

- Thomas COURBE, Directeur Général
- Laurence MEGARD, Sous-Directrice des Industries de Santé-
- Julie GALLAND, Directrice de projets santé.

Secrétariat d'Etat auprès du Ministre de l'Europe et des Affaires Etrangères, chargé des Affaires Européennes

Représentation Permanente de la France auprès de l'Union Européenne

- Mme Constance FAVEREAU, conseillère pour les affaires sociales – secteur santé ;
- M. Michael BAZIN, Conseiller politique industrielle et innovation

Secrétariat Général des Affaires Européennes (SGAE)

- Mme Marika VALTIER, Secrétariat général des affaires européennes, Secteur TESC, Adjointe au chef de secteur.

Haute Autorité de Santé (HAS)

- Mme Dominique LE GULUDEC, présidente du Collège ;
- Mme Chantal BELORGEY, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique ;
- M. Pierre DE MONTALEMBERT, chef de cabinet ;
- Mme Sarah KONE, adjointe au service évaluation des médicaments.

Académie Nationale de Pharmacie

- Mme Agnès ARTIGES, secrétaire ;
- Mme Marie-Christine BELLEVILLE, membre du bureau, membre du groupe de travail sur la pénurie de médicaments ;
- M. Jean-Hugues TROUVIN, professeur des universités à la faculté de pharmacie de Paris Descartes ;
- M. Bruno BONNEMAIN, membre du bureau, membre du groupe de travail sur la pénurie de médicaments
- M. Pascal PAUBEL, pharmacien hospitalier et enseignant en droit et économie pharmaceutique à la faculté de pharmacie de Paris.

Institutions européennes

Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé (EDQM)

- Mme Susanne KEITEL, directrice générale ;
- M. Pierre LEVEAU, chef de département Service Etalons de référence & logisitique (DRSL).

Commission Européenne

- M. Andrzej RYS, chargé des systèmes de santé, des produits de santé et de l'innovation ;
- Mme Olga SOLOMON, cheffe de l'unité médicaments ;
- Mme Anne-Eva AMPELAS, cheffe de l'unité produits de santé ;
- Mme Kirsi Ekroth MANSILLA, cheffe d'unité Produits chimiques et industries plastiques.

Associations de Patients

France Assos Santé

- M. Yann MAZENS, chargé de missions produits et technologies de la santé ;
- Charlotte ROFFIAEN, Conseillère Europe.

Ligue contre le cancer

- Mme Amandine COURTIN

Union des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancer ou Leucémie

- Mme Catherine VERGELY

Epilepsie France

- Mme Sophie CHOUAKI.

Industriels

Aspen

- M. Jean-Charles ROUSSET, responsable des opérations industrielles européennes.

Biogaran

- M. Emmanuel LE DOEUFF, directeur général, pharmacien responsable, directeur des affaires internationales ;
- Mme Lucie BRENNER BONNERAVE, directrice des études et projets stratégiques ;
- M. Rémy PETITOT, responsable des affaires publiques.

Delbert

- M. Thierry HOFFMANN, directeur général.

Ethyfarm

- M. François LIOT, DG Chine

GSK

- Mme Emmanuelle KUHNMUNCH, directrice des affaires publiques et communication ;
- Mme Pascale GERBEAU ANGLADE, directrice des affaires pharmaceutiques.

MSD

- M. Jacques ZAGURY, directeur des affaires publiques et de la communication ;
- Mme Ludivine PAOLI, responsable du pôle affaires publiques.

Panpharma

- Mme Marie-Hélène DICK, présidente ;
- Mme Thi-Kieu NGUYEN, pharmacienne en chef, directrice générale déléguée ;
- M. Olivier Mariotte consultant, président de Nile Consulting.

Sandoz

- M. Damien HOLLY, directeur de la supply chain de Sandoz ;
- Mme Elodie WILMET, directrice des affaires publiques, de l'accès au marché et de la communication.

Sanofi

- M. Philippe LUSCAN, VP et directeur industriel
- M. Olivier BOGILLOT, (alors) directeur de cabinet du Directeur Général
- M. Philippe MAUGENDRE, relations gouvernementales ;
- M. Laurent BLIME, associé vice president supply chain Europe ;
- M. Philippe GERMANAUD, directeur qualité et pharmacien responsable ;
- M. Guillaume ATOUI, attaché du directeur industriel ;
- M. François CAPIT, responsable de la chimie ;
- M. Nicolas BOSSARD DE MOLIN, responsable investissements industriels et affaires industrielles ;
- Mme Nathalie LE MEUR, directrice affaires pharmaceutiques.

Youcare Ltd

- M. YU Weishi, chairman ;
- Mme Melan TENG, Vice DG
- M. YU Pengfei, assistant du président

Cabinet de conseil

KPMG

- M. Frédéric THOMAS, Partner ;
- M. Laurent BILLES GARABEDIAN.

Organisations et associations des entreprises du médicament

AMLIS

- M. Philippe TRUELLE, président.

G5 Santé

- M. Yves L'EPINE, président ;
- M. Didier VERON, délégué général.

Gemme

- Mme Catherine BOURRIENNE-BAUTISTA, déléguée générale ;
- Mme Susana CHAMORRO, directrice affaires scientifiques et pharmaceutiques.

Leem

- M. Philippe LAMOUREUX, directeur général ;
- Mme Anne CARPENTIER, directrice affaires pharmaceutiques ;
- M. Thomas BOREL, directeur scientifique ;
- M. Pascal LE GUYADER, directeur général adjoint, relations sociales, emploi et industries ;
- M. Grégory MOSES, dirigeant de la société Mylan Medical.

PPTA

- M. Franck PUGET, président et directeur général de CSL Behring ;
- Mme Elisabeth SAINT HILAIRE, directrice générale de la société Griffols ;
- M. Thierry MARQUET, Médecin, en charge de l'accès à l'innovation des médicaments chez Takeda.

SICOS

- M. Vincent TOURAILLE, président ;
- Mme Catherine LEQUIME, délégué général.

EFCG

- Mme Maggi SAYKALI, Directeur des spécialités chimiques.

China Chamber of Commerce for Import Export of Medicines and Health Products

- Mme GUAN Yunpeng, Deputy Director, Dept of Int'l cooperation

Réseau hospitalier

Agence Générale des Équipements et des Produits de Santé (AGEPS)

- M. Renaud CATELAN, directeur ;
- M. Pascal PAUBEL, chef du service évaluations pharmaceutiques et bon usage.

Fédération des cliniques et Hôpitaux Privés (FHP)

- Mme Ségolène CAMBUZAT, responsable de la problématique des ruptures.

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)

- Mme Bénédicte GOURIEUX, cheffe de service de la PUI des Hôpitaux Universitaire de Strasbourg ;
- M. Raphaël PASSEMARD, adjoint à la cheffe responsable des achats hospitaliers.

Réseau des Acheteurs Hospitaliers (RESAH)

- M. Jean-Michel DESCOUTURES ;
- Mme Frédérique PLASSART.

Ambassade de France en Chine

- SEM. Laurent BILI, ambassadeur de France en Chine ;
- Mme Anne BRUANT-BISSON, conseillère Santé, Affaires Sociales et Travail ;
- M. Pierre MARTIN, chef de secteur Industrie et Numérique au Service Economique ;
- Mme Yin QIANG, assistante du Service Santé Social Travail.

Agence Chinoise de sécurité des médicaments (National Medical Products Administration)

- M. LIU Xiaogang, directeur adjoint ;
- M. Wang JIAWEI, directeur de division de la coopération internationale ;
- M. LIU Yuan, collaborateur principal.

Bureau développement économique de Pékin

- Pr. MAO Shanhong, directeur.

Personnalités qualifiées

Assemblée Nationale

- M. Olivier VÉRAN, rapporteur général de la commission des affaires sociales.

Experts

- M. Noël RENAUDIN, ancien président du comité économique des produits de santé ;
- Pr. Jean-Paul VERNANT, Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier ;
- Pr. Jean-Yves FAGON, Professeur Universitaire - Praticien Hospitalier.