

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 20 janvier 2025

Par Mr Charles Bisiaux

PÉNURIE DES MÉDICAMENTS : UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Membres du jury :

**Président et
Directeur de
thèse :**

Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT
Professeur des Universités
Législation et Déontologie Pharmaceutique
Faculté de Pharmacie de Lille

**Membres
extérieurs :**

Monsieur le Docteur Damien Lannoy
Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers
Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
Faculté de Pharmacie de Lille

Madame le Docteur Ophélie Agneray
Docteur en Pharmacie

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
Enseignants et Enseignants-chercheurs
2023-2024

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LÉSTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87

M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS :

Je tiens vivement à remercier,

Monsieur le Professeur Eric Sergheraert, je vous remercie sincèrement pour votre engagement et votre soutien. Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de présider et de diriger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude

Monsieur le Docteur Damien Lannoy et Madame le Docteur Ophélie Agneray, je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi les membres de ce jury. Merci pour votre bienveillance et votre professionnalisme à l'égard de notre métier.

Mes parents, je vous remercie de m'avoir soutenu tout au long de mes études, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir permis d'atteindre cette étape de ma vie. Vous m'avez transmis des valeurs essentielles, que je m'efforcerai d'appliquer dans ma carrière. Je vous suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci.

Mon frère et ma sœur, je vous remercie d'avoir toujours été présents pour moi. Vos encouragements constants ont été une source de force et de motivation inestimable.

À toute ma famille, merci de m'accompagner dans les moments importants. Une pensée particulière pour ma grand-mère, qui aurait été très fière.

A Constance, je tiens à te remercier pour ton soutien constant tout au long de cette épreuve. Merci d'être une part essentielle de ma vie.

A tout mes amis, merci pour le chemin parcouru ensemble durant ces années et pour tous les bons moments partagés. Les multiples soirées et votre présence ont rendu ces études inoubliables. Votre amitié est une chose précieuse.

Enfin, je tiens à exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenu et accompagné, contribuant ainsi à l'aboutissement de ce travail.

Table des matières

Table des matières.....	13
Liste des figures.....	15
Liste des annexes	17
Liste des abréviations	18
Introduction.....	21
PARTIE 1: Analyse de la Pénurie des Médicaments.....	23
1.1. Définitions et états des lieux de la pénurie des médicaments.....	23
1.1.1. Définition et cadre réglementaire de la pénurie des médicaments.....	23
1.1.2. Evolution historique de la pénurie des médicaments	25
1.1.3. Types de médicaments généralement touchés.....	29
1.2. Enjeux de la pénurie des médicaments	31
1.2.1. Causes de la pénurie des médicaments	31
1.2.1.1. Facteurs de production	32
1.2.1.1. Facteurs économiques.....	41
1.2.1.2. Facteurs liés à la demande.....	50
1.2.1.1. Facteurs réglementaires.....	56
1.2.2. Conséquences de la pénurie des médicaments sur les patients.....	62
1.2.2.1. Impact sur la santé des patients.....	62
1.2.2.2. Impact sur les coûts de la santé	68
1.2.2.3. Conséquences sociales et éthiques.....	69
PARTIE 2: Solutions de la Pénurie des Médicaments	71
2.1. Initiatives gouvernementales.....	71
2.1.1. Au niveau mondial	71
2.1.1.1. Contexte de la pénurie des médicaments.....	71
2.1.1.2. Stratégies d'atténuation utilisées par les autorités nationales pour faire face aux pénuries	73
2.1.1.3. Défis et recommandations futures	77
2.1.2. Au niveau européen	78
2.1.2.1. Cadre européen pour la lutte contre les pénuries des médicaments	78
2.1.2.2. Renforcement de la coordination européenne.....	80
2.1.2.3. Sécurisation de l'approvisionnement médicamenteux	81
2.1.2.4. Stratégies pour une production européenne durable.....	84
2.2. Applicabilité en France	90
2.2.1. Evaluation des défis spécifiques à la France	90

2.2.1.1.	Défis et perspectives	91
2.2.1.2.	Garantir la qualité des informations et la fluidité des échanges	99
2.2.1.3.	Restaurer la disponibilité des médicaments en cas de pénurie	104
2.2.1.4.	Réformer la régulation des dépenses pharmaceutiques pour sécuriser l'approvisionnement	116
2.2.2.	Solutions proposées par les professionnels de la santé	123
2.2.2.1.	Améliorer la communication	123
2.2.2.2.	Réforme des conditions des MITM et mobilisation réglementaire contre les pénuries	125
2.2.2.3.	Renforcer l'autonomie stratégique de la production pharmaceutique	127
2.2.3.	Analyse de l'application des solutions dans le contexte français	128
2.2.4.	Perspectives pour l'avenir de la gestion des pénuries des médicaments	131
Conclusion		135
Annexe.....		137
Bibliographies.....		138

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés (2014-2023) (7).....	25
Figure 2 : Répartitions des signalements de rupture de stock en fonction des dates d'AMM des spécialités (2012-2018) (9)	26
Figure 3 : Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par canal de distribution (2012-2018) (10)	27
Figure 4 : Pénuries et risques de pénuries de médicaments signalés à l'ANSM par forme pharmaceutique (2012-2018) (10).....	28
Figure 5 : Les dix classes thérapeutiques les plus touchées (2021) (12).....	29
Figure 6 : Pourcentage relatif des causes de tension ou de rupture (2021) (13).....	31
Figure 7 : Production pharmaceutique en Europe : 10 principaux pays, producteur (en million d'euros et évolution) (2021) (16).....	34
Figure 8 : Part de la production française par type de médicaments (2023) (6)	34
Figure 9 : Localisation de la production des nouveaux médicaments autorisés en Europe (2017-2022) (14)	35
Figure 10 : Estimations des principales origines des ruptures de stock de médicaments dans la chaîne de production (en %) (2022) (18)	37
Figure 11 : Sites de fabrication de principe actif des MITM exploités en France (2021) (23)	40
Figure 12 : Dépenses de médicaments dans le monde en milliards de dollars (2011-2026) (25).....	42
Figure 13 : Evolution de l'indice des prix à la consommation harmonisé (net après remboursements) des produits pharmaceutiques (2000-2021) (15)	47
Figure 14 : Nombre de produits en développement, de la phase 1 jusqu'à la soumission réglementaire, par classe thérapeutique de médicaments (2012-2022) (35).....	51
Figure 15 : Les 20 premiers marchés nationaux mondiaux (2016-2022) (38).....	54
Figure 16 : Part des seniors dans la société française (1990-2070) (40).....	55
Figure 17 : Nombre total de notifications par pays (2022) (67).....	72

Figure 18 : Mesures prises par l'ANSM en cas de rupture ou risque de rupture avéré (2021-2022) (6).....	90
Figure 19 : Nombre et montant des sanctions financières prononcées par l'ANSM (2018-2022) (83).....	94
Figure 20 : Répartition des 454 médicaments essentiels par groupes principaux ATC (2023) (6)	98
Figure 21 : Rendement de la clause de sauvegarde (2015-2022) (6)	119
Figure 22 : Nombre de demandes et de décisions de hausse de prix (2019-2022) (6)	121

Liste des annexes

Annexe 1 : Etat des lieux des défis et solutions face à la pénurie des médicaments	137
---	-----

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGEPS	Agence Générale des Equipements et Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API	Substance Active (Active Pharmaceutical Ingredient)
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique Thérapeutique et Chimique
BARDA	Biomedical Advanced Research & Development Authority
BPDG	Bonnes Pratiques de Distribution en Gros
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	Corrective and Preventive Actions
CC	Change Control
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHU	Centres Hospitaliers Universitaires
CIP	Codes Identifiants de Présentation
CIR	Crédit d'Impôt Recherche
CIRUPT	Conséquences Iatrogènes des RUPTures de stock
CLCC	Centres de Lutte Contre le Cancer
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CSP	Code de la Santé Publique
DGS	Direction Générale de la Santé
DP	Dossier Pharmaceutique
EDQM	Direction Européenne de la Qualité du Médicament
ECTS	European Credits Transfer System

EDL	Etats Des Lieux
EMA	European Medicines Agency
EP de l'AP-HP	Etablissement Pharmaceutique de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ERP	Enterprise Resource Planning
FDA	Food and Drug Administration
FIP	Fédération Internationale Pharmaceutique
GEMME	Association GENérique Même MEDicament
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GMP	Good Manufacturing Practices
GPPM	Groupe de Pilotage des Pénuries de Médicaments
GPUE	Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne
HAS	Haute Autorité de Santé
HERA	Health Emergency preparedness and Response Authority
HSE	Hygiène Sécurité Environnement
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
ICH	International Council for Harmonisation
IST	Infections Sexuellement Transmissibles
LAS	Licence Accès Santé
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LEMI	Laboratoires des Médicaments d'Importation parallèle
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MITM	Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MSIS	Médicaments Stratégiques sur les plans Industriel et Sanitaire
MSSG	Medicines Shortages Steering Group
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

PACES	Première Année Commune aux Etudes de Santé
PASS	Parcours Accès Santé Spécifique
PCA	Pharmacie Centrale des Armées
PESP	Plateforme Européenne de Suivi des Pénuries
PGP	Plans de Gestion des Pénuries
PHARE	Performance Hospitalière pour des Achats Responsables
PHS	Préparations Hospitalières Spéciales
POS	Préparations Officinales Spéciales
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PIIEC	Projet Important d'Intérêt Européen Commun
PME	Petite ou Moyenne Entreprise
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QR codes	Quick Response codes
R&D	Recherche Et Développement
RFCRPV	Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
SAP	Systems, Applications, and Products in data processing
SPOC WP	Single Point Of Contact Working Party
TROD	Test Rapide d'Orientation Diagnostique
UE	Union Européenne
UniHA	Union des Hôpitaux pour les Achats
USPO	Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

Introduction

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont devenues une préoccupation majeure de santé publique. Depuis le milieu des années 2000, leur nombre n'a cessé d'augmenter, tant dans les pharmacies que dans les hôpitaux, touchant aussi bien les nouveaux médicaments que les génériques et les anciens produits.

La mondialisation du marché pharmaceutique, notamment celui des matières premières, a considérablement contribué à cette situation. La pression exercée sur les prix a poussé la production des substances actives pharmaceutiques vers des régions extérieures aux pays occidentaux, ce qui a largement alimenté ces ruptures. Parmi les multiples raisons expliquant la pénurie des produits de santé, on peut citer l'augmentation significative de la demande mondiale, le vieillissement de la population et divers facteurs économiques. Ce phénomène semble s'amplifier, piégé dans un cercle vicieux difficile à briser.

La santé, et en particulier l'accès aux médicaments et aux produits de santé, constituent une préoccupation majeure pour les Français. Pour des millions de nos concitoyens, c'est un enjeu du quotidien, parfois porteur d'angoisses et de difficultés, notamment pour ceux souffrant de maladies chroniques ou graves. Dans les officines, les pharmaciens passent parfois des heures à trouver des solutions. Ces interruptions ou retards de traitement engendrent toute une série de défis, allant de l'adaptation aux thérapies alternatives aux risques d'une utilisation incorrecte ou d'effets indésirables. Comme l'ensemble des pays à travers le monde, la France connaît ces dernières années des tensions d'approvisionnement pour certains médicaments.

Face à ces défis, une réponse coordonnée mobilisant tous les acteurs de la santé est nécessaire. Il est impératif d'améliorer la communication pour la rendre plus efficace, réactive et fiable au sein de la chaîne pharmaceutique. Anticiper les risques de rupture d'approvisionnement, optimiser la gestion des stocks disponibles et informer rapidement les professionnels de santé et les patients sont des impératifs pour ne pas les laisser sans alternatives ni réponses. Repenser le fonctionnement économique est également essentiel.

À tous les niveaux de la chaîne du médicament, les pharmaciens, quel que soit leur rôle et leur mission, jouent un rôle essentiel dans la lutte contre la pénurie des

médicaments. Leur mission fondamentale est de garantir que le bon produit soit délivré au bon patient, au bon moment.

Le problème des pénuries de produits de santé est ancien et persiste, malgré les nombreux rapports, propositions et plans d'action publics sur le sujet. Dans cette thèse, notre objectif est d'appréhender la problématique des pénuries de médicaments en adoptant une approche multifactorielle. Dans une première partie, nous approfondirons les origines, les manifestations, les causes et les conséquences de ce problème. Dans une deuxième partie, nous examinerons les perspectives au niveau mondial puis français, en étudiant les actions mises en œuvre jusqu'à présent ainsi que les recommandations stratégiques pour atténuer les pénuries de médicaments à l'avenir.

PARTIE 1: ANALYSE DE LA PENURIE DES MEDICAMENTS

La compréhension de la pénurie des médicaments nécessite une analyse approfondie de ses diverses facettes. En premier lieu, cette partie explore les définitions et dresse un état des lieux de la pénurie de médicaments. En second lieu, nous aborderons les enjeux de cette problématique en examinant ses causes et ses conséquences sur les patients.

1.1. DEFINITIONS ET ETATS DES LIEUX DE LA PENURIE DES MEDICAMENTS

Cette section explore les définitions essentielles, l'évolution historique des pénuries, et analyse leur répartition selon divers critères, ainsi que les types de médicaments les plus touchés. Cette base permet d'appréhender la complexité de la situation et d'identifier les points critiques pour une meilleure gestion de la pénurie des médicaments.

1.1.1. Définition et cadre réglementaire de la pénurie des médicaments

En France, un cadre juridique précis a été établi dans le Code de la Santé Publique (CSP) pour encadrer et définir la pénurie des médicaments. Voici les principales définitions :

- **Un médicament** : est composé de Substances Actives (API) et d'excipients. Selon l'article L.5111-1 du CSP de 2022, un médicament est défini comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (1).
- **La rupture d'approvisionnement** : est définie dans l'article R5124-49-1 du CSP de 2021, comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une Pharmacie à

Usage Intérieur (PUI), de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution en gros de médicaments. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien, en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient (2).

- **La rupture de stock** : se définit comme l'impossibilité pour le fabricant ou l'exploitant de fabriquer ou d'exploiter un médicament. Dans certains cas, la rupture peut être liée à la répartition géographique des stocks. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est obligé d'informer l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) lorsqu'il s'agit d'un Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). De plus, il doit mettre en place des centres d'appels d'urgence permanents pour informer les pharmaciens d'officine, les pharmaciens des PUI, ainsi que les pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs (2).
- **Le risque de rupture de stock** : se définit comme la possibilité qu'un médicament soit temporairement indisponible sur le marché. Concernant les MITM, le titulaire de l'AMM est tenu d'informer l'ANSM (3).
- **Les MITM** : sont une catégorie de médicaments ou de classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie. Les titulaires exploitant ces médicaments sont tenus de mettre en place des Plans de Gestion des Pénuries (PGP) visant à prévenir et à pallier toute rupture de stock dans l'intérêt des patients (4).
- **Les médicaments essentiels** : sont une nouvelle catégorie de produits apparue en France suite à la publication, mi-juin 2023, par le ministère de la Santé et de la Prévention, d'une liste comprenant 454 spécialités. Cette initiative vise à engager des travaux spécifiques pour renforcer la garantie de leur disponibilité (5).

Ces définitions et le cadre réglementaire établi permettent de mieux appréhender la complexité des pénuries de médicaments.

1.1.2. Evolution historique de la pénurie des médicaments

L'évolution de la pénurie des médicaments, initialement observée en France il y a quelques années, illustre un problème de santé publique mondial en constante aggravation. Cette crise d'approvisionnement, désormais largement reconnue, soulève des préoccupations critiques quant à la disponibilité et à l'accès aux traitements médicaux essentiels.

Un enjeu mondial en pleine expansion :

Les efforts pour documenter la problématique des ruptures en France ont été entrepris pour la première fois dans les années 2010, mais la situation s'est depuis considérablement dégradée. De 2008 à 2017, le nombre de cas de ruptures a explosé, étant multiplié par 10, et cette tendance s'est accentuée à partir de 2018 (6).

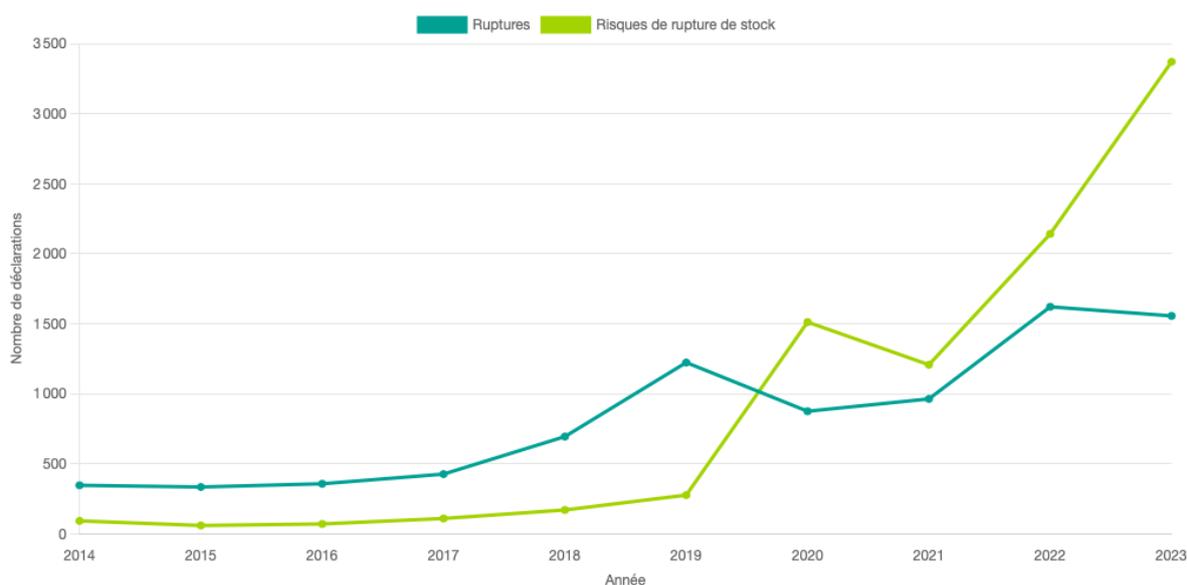


Figure 1 : Nombre de ruptures et risques de ruptures déclarés (2014-2023) (7)

L'obligation pour les fabricants de signaler les cas de rupture a attiré davantage l'attention sur ce phénomène. En 2023, le marché français a connu une augmentation sans précédent des signalements de pénuries de médicaments et de problèmes de stocks potentiels, l'ANSM ayant documenté un nombre de plus de 3500 cas contre 2378 en 2022 (7). La médiane de durée des ruptures s'étend sur deux mois, masquant

des disparités allant de quelques heures à une durée indéterminée. L'ANSM a reconnu que la hausse significative des déclarations de pénuries s'explique essentiellement par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2020, qui a introduit l'obligation pour les industriels de signaler les risques de rupture le plus en amont possible.

Considérée comme une préoccupation majeure de santé publique en France, la pénurie des médicaments est en réalité un problème d'envergure mondiale, officiellement reconnu comme tel par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2018. Bien que les comparaisons internationales soient complexes en raison de méthodes de comptabilisation différentes, de conditions variables de prescription et de structures de marché spécifiques, tous les pays, y compris ceux de l'Union Européenne (UE), s'en inquiètent. Selon une enquête menée en 2022 par le Groupement Pharmaceutique de l'Union Européenne (GPUE), les trois quarts des pays de l'UE signalent une aggravation d'une année sur l'autre. Aux Etats-Unis, une enquête de 2019 publiée dans « Decision Sciences » révèle que 56 % des hôpitaux américains ont dû modifier les soins de leurs patients ou retarder une thérapie en raison de ruptures d'approvisionnement (8).

Analyse de la répartition des ruptures de stock en fonction de la date d'AMM :

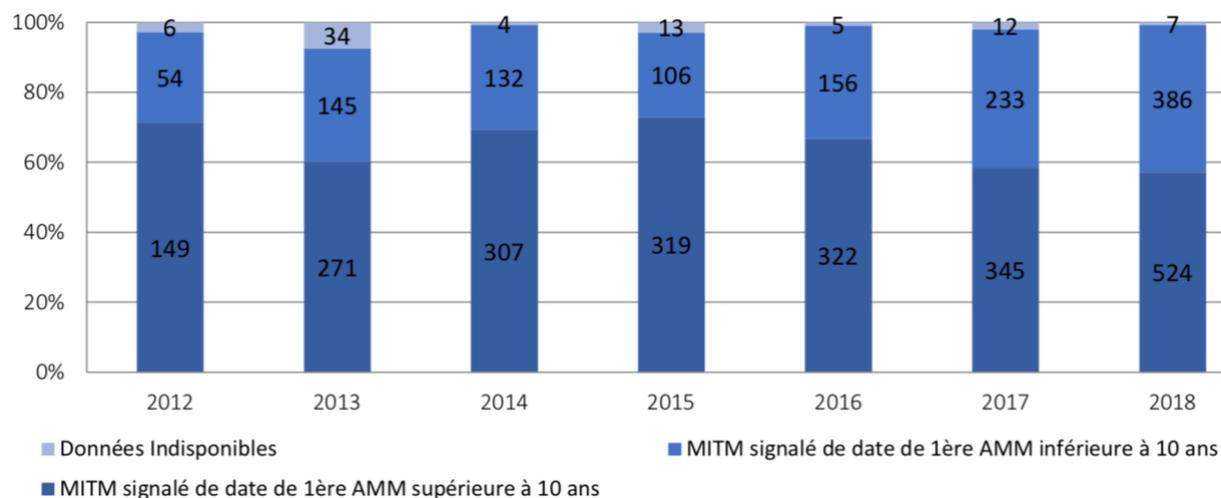


Figure 2 : Répartitions des signalements de rupture de stock en fonction des dates d'AMM des spécialités (2012-2018) (9)

Chaque année, au moins 60 % des MITM signalés en rupture de stock avaient une procédure d'AMM datant d'au moins dix ans en date de son signalement (9). Cette

information correspond à la donnée identifiée dans le schéma ci-dessus. En effet, les procédures nationales, généralement plus anciennes, sont fréquemment concernées. Cette situation reflète également les méthodes de fabrication des médicaments issus de la chimie, souvent basées sur des procédés plus anciens.

La forte rentabilité des produits innovants se construit au détriment des produits matures, dont l'éviction est déjà une réalité, contribuant largement aux pénuries de médicaments. Les industriels pharmaceutiques français envisagent ainsi d'abandonner la production de près de 700 médicaments, incluant des MITM.

Analyse de la répartition des pénuries entre les canaux de distribution :

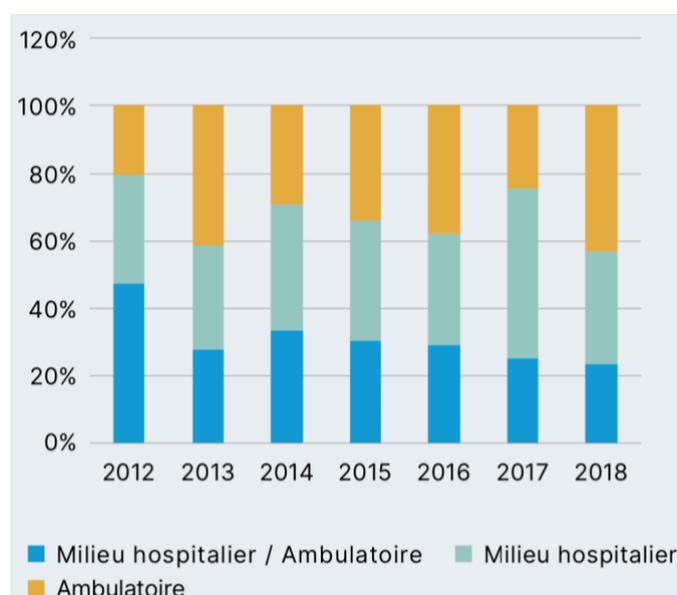


Figure 3 : Ruptures et risques de rupture d'approvisionnement signalés à l'ANSM par canal de distribution (2012-2018) (10)

La figure 3 illustre les pénuries de médicaments et d'antibiotiques signalées dans les trois principaux canaux de distribution en France : le milieu hospitalier / ambulatoire (médicaments distribués à la fois dans les hôpitaux et en officine), le milieu hospitalier (médicaments distribués uniquement dans les hôpitaux) et le milieu ambulatoire (médicaments distribués uniquement en officine).

En milieu hospitalier, les pénuries concernent souvent des médicaments spécialisés pour le traitement de maladies graves ou pour des interventions médicales complexes.

Dans le milieu ambulatoire, les pénuries touchent principalement les médicaments prescrits pour les infections courantes, les maladies chroniques, les traitements pédiatriques, ainsi que des médicaments en vente libre et des dispositifs médicaux.

Globalement, les pénuries sont réparties de manière assez équitable entre ces différents secteurs. Cependant, chaque canal présente des spécificités liées aux types de médicaments concernés et aux besoins des patients.

Analyse des pénuries par forme pharmaceutique :

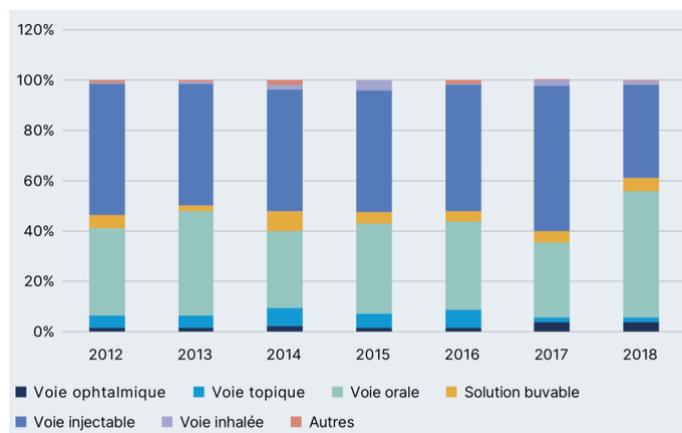


Figure 4 : Pénuries et risques de pénuries de médicaments signalés à l'ANSM par forme pharmaceutique (2012-2018) (10)

La figure 4 présente les pénuries de médicaments signalées de 2012 à 2018 par forme pharmaceutique. En 2018, les formes pharmaceutiques les plus fréquemment concernées étaient les formes orale sèche, liquide et injectable. Ce schéma de répartition est demeuré stable tout au long de la période étudiée, avec les médicaments oraux représentant 50 % des pénuries, les médicaments injectables 37 % et ceux sous forme liquide 5 % (10).

Les médicaments injectables sont particulièrement sujets aux pénuries, ce qui s'explique par les exigences élevées en termes de technicité et les procédures strictes de contrôle qualité, rendant leur production coûteuse. Par ailleurs, l'Académie nationale française de Pharmacie a observé un déclin progressif de certaines formulations pharmaceutiques en raison de leur rentabilité limitée.

Les médicaments sous forme liquide sont couramment utilisés en pédiatrie pour leur facilité d'administration et leur acceptabilité par les jeunes patients. Cependant, ces

formulations sont souvent les plus touchées par les pénuries. Bien que représentant une plus petite proportion des pénuries globales, ces médicaments sont souvent indispensables pour les enfants (11).

Ces données révèlent une hausse inquiétante des pénuries de médicaments. Dans le prochain chapitre, nous examinerons les classes thérapeutiques les plus touchées par ces ruptures d'approvisionnement.

1.1.3. Types de médicaments généralement touchés



Figure 5 : Les dix classes thérapeutiques les plus touchées (2021)
(12)

Selon l'ANSM, en 2021 les trois catégories thérapeutiques les plus concernées sont les traitements anti-infectieux généraux 22 %, les traitements du système nerveux 20 % et les anti-cancéreux et immunomodulateurs 18 %. Le nombre de ruptures a augmenté depuis 2014, passant respectivement de 14 % à 20 % pour les médicaments neurologiques et de 9 % à 10 % pour les médicaments cardiovasculaires (12).

Il convient de noter que la fréquence des pénuries ne correspond pas toujours à la part de marché des médicaments concernés. Par exemple, bien que les antinéoplasiques et les agents immunomodulateurs ne représentent que 0,8 % du marché, ils figuraient au troisième rang des déclarations de rupture en 2021. Ces classes de médicaments

sont particulièrement vulnérables en raison de la complexité de leur chaîne de production.

Si l'impact des pénuries se fait sentir dans toutes les catégories thérapeutiques, ce phénomène se concentre principalement sur les médicaments sous forme générique. Ces médicaments, bien que souvent essentiels pour le traitement de maladies chroniques ou graves, sont moins rentables pour les fabricants, ce qui conduit à des priorités de production différentes et parfois à des abandons de fabrication.

Ces informations mettent en lumière la nécessité de comprendre les implications de ces pénuries sur le système de santé et la qualité des soins, un aspect qui sera exploré en détail dans la prochaine section dédiée aux enjeux de la pénurie des médicaments.

1.2. ENJEUX DE LA PENURIE DES MEDICAMENTS

La pénurie des médicaments est un enjeu majeur qui affecte profondément les systèmes de santé et les patients à travers le monde. Cette section examine les diverses causes de cette problématique et les nombreuses conséquences de ces pénuries. Cette exploration vise à offrir une vue d'ensemble des défis posés par la pénurie des médicaments.

1.2.1. Causes de la pénurie des médicaments

Ce chapitre explore les principaux facteurs contribuant à cette crise, en examinant les défis de production, les enjeux économiques, les variations de la demande et les influences réglementaires du secteur pharmaceutique. Cette analyse permettra une meilleure compréhension des divers éléments à l'origine de la pénurie des médicaments.

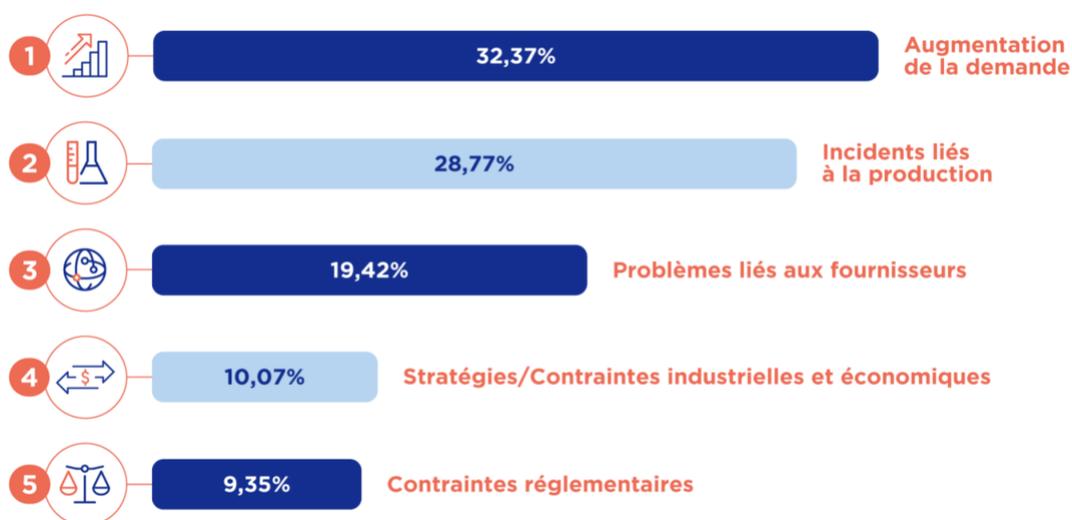


Figure 6 : Pourcentage relatif des causes de tension ou de rupture (2021) (13)

Les principales causes de la pénurie des médicaments ont été identifiées. Les causes liées à la demande représentent 32,37 %, celles d'origine industrielle 28,77 %, et les

problèmes liés aux fournisseurs 19,42 % des ruptures de stock. Les autres causes comprennent des facteurs de stratégie ou de contraintes industrielles et économiques, à hauteur de 10,07 %, et des facteurs réglementaires, qui représentent 9,35 % (13).

Ces causes variées et interconnectées soulignent la complexité de la problématique des pénuries de médicaments et mettent en évidence la nécessité de solutions robustes et coordonnées pour garantir un approvisionnement stable et continu des traitements essentiels.

1.2.1.1. Facteurs de production

Les facteurs de production sont essentiels pour comprendre les causes de la pénurie des médicaments. Les défis de la production pharmaceutique, tels que le déclin de la production nationale, les problématiques de qualité, les aléas de distribution et la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement, ont des implications profondes sur l'approvisionnement en médicaments.

Défis de la production pharmaceutique :

Les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont souvent le résultat de nouvelles stratégies industrielles axées sur la rationalisation des coûts de production. Les laboratoires pharmaceutiques sont de plus en plus enclins à adopter des pratiques de production en flux tendu, ce qui signifie produire juste à temps pour répondre à la demande, sans stock tampon. Traditionnellement, des lots de grande taille assuraient un stock de sécurité important, mais la tendance actuelle privilégie des lots de taille moindre pour plus de flexibilité et pour limiter l'impact financier en cas de destruction d'un lot. Cette approche peut entraîner des difficultés en cas d'augmentation soudaine de la demande ou de perturbations dans la chaîne d'approvisionnement.

La production en flux tendu est particulièrement vulnérable aux arrêts de production, qui peuvent être fréquents en raison des exigences croissantes de la réglementation sanitaire et environnementale. Un meilleur accès aux soins au niveau mondial et le vieillissement des populations devraient, ces prochaines années, placer la production de médicaments sous forte tension et aggraver le phénomène.

Les spécialités substituables sont particulièrement vulnérables à ces pratiques, car les laboratoires peuvent décider d'arrêter la production si la rentabilité diminue en raison

de facteurs tels que l'expiration d'un brevet, la perte de parts de marché ou la baisse de rentabilité.

La spécialisation croissante des sites de production, notamment pour les produits biologiques, peut aggraver les problèmes de pénurie en limitant la flexibilité de la production et en augmentant les risques de dépendance à certains fournisseurs ou régions géographiques. Par exemple, la production d'antibiotiques nécessite des installations spécifiques avec une isolation et une ventilation adéquates pour prévenir les risques d'allergies et de contamination. Ainsi, dans de nombreux cas, la production d'antibiotiques ne permet pas de faire passer les produits d'une ligne de production à une autre.

Les usines du secteur pharmaceutique sont désormais exploitées au maximum pour rester rentables, ce qui signifie qu'il n'y a plus de capacités inutilisées sur les chaînes d'approvisionnement. Cela limite la capacité à faire face à des augmentations occasionnelles de la demande ou à des événements imprévisibles. En conséquence, malgré la constitution de stocks de sécurité, le secteur est beaucoup plus sensible aux fluctuations et exposé aux pénuries.

De plus, la construction d'un nouveau site de fabrication de médicaments est un processus très long. Tout redimensionnement de capacités est également soumis à la disponibilité de compétences. Dans un contexte de fortes tensions de recrutement en France, particulièrement dans le secteur industriel, il peut être difficile d'augmenter les cadences de production ou d'ouvrir de nouveaux sites.

Ces défis de production pharmaceutique soulignent l'importance de sécuriser la chaîne de production pour assurer un accès continu aux traitements pour tous les patients.

Déclin de la production française et ses implications :

Le déclin de la production pharmaceutique en France est le résultat de 40 années de délocalisation. Dans les années 1990, la France avait réussi à prendre le virage des médicaments chimiques, devenant leader en Europe. Cependant, elle est aujourd'hui confrontée à une concurrence accrue des pays émergents dans la production de médicaments matures. Environ 80 % des molécules produites en France ont plus de huit ans depuis leur AMM, et elles sont maintenant concurrencées par des productions à bas coûts en Inde, en Chine et en Afrique.

Selon Les Entreprises du Médicament (LEEM), le nombre d'entreprises de l'industrie du médicament est passé de 365 en 1980 à 249 en 2020. En 2021, on recensait 271 sites pharmaceutiques (14).

Entre 2000 et 2021, la production pharmaceutique française a augmenté de seulement 55 %, comparée à 110 % en Allemagne, 65 % en Italie et 100 % en Espagne (15). Cette évolution a entraîné une diminution de près de cinq points de la part de la France dans la production pharmaceutique européenne au cours des 20 dernières années.

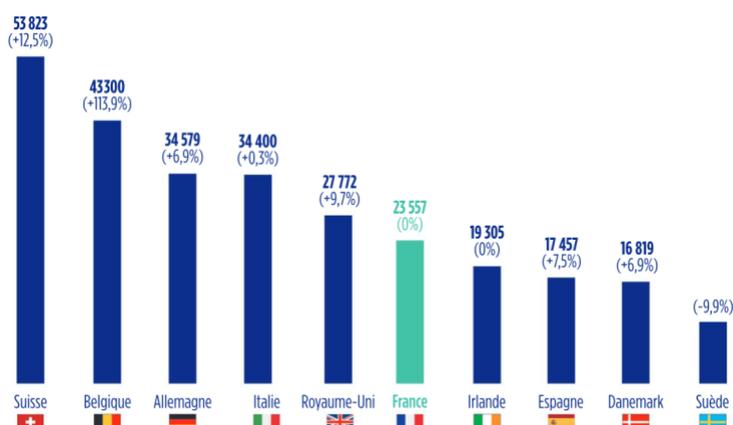


Figure 7 : Production pharmaceutique en Europe : 10 principaux pays, producteur (en million d'euros et évolution) (2021) (16)

Actuellement, la part des médicaments produits sur le territoire français ne dépasse pas un tiers de la consommation nationale. Autrefois premier producteur européen, la France occupe désormais le sixième rang derrière la Suisse, la Belgique, l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni (14).

Médicaments en ville remboursés	22 % - dont remboursés à 15 : 49 % - dont remboursés à 100 % : 10 %
Médicaments en ville non remboursés	50 %
Génériques	30 %
Vaccins	27 %
Médicaments à l'hôpital	17 %
Anticorps monoclonaux (ville et hôpital)	3 %

Figure 8 : Part de la production française par type de médicaments (2023) (6)

La production pharmaceutique française est dominée par les médicaments en ville non remboursés 50 %, suivis des génériques 30 %, des vaccins 27 % et des médicaments en ville remboursés en ville 22 %. Les médicaments destinés aux hôpitaux représentent 17 % de la production, tandis que les anticorps monoclonaux en constituent 3 % (6).



Figure 9 : Localisation de la production des nouveaux médicaments autorisés en Europe (2017-2022) (14)

De 2017 à 2022, seulement 48 des 508 nouveaux médicaments autorisés en Europe ont été produits en France, principalement des médicaments chimiques (14).

La France fait face à des difficultés pour attirer la production de nouvelles molécules, notamment celles issues de la bioproduction, qui représentent des avancées thérapeutiques majeures et une part croissante des dépenses de santé. Il est crucial que la France se positionne favorablement sur ces niches d'innovation, notamment en thérapie génique et cellulaire.

Les industriels pharmaceutiques en France s'orientent de plus en plus vers l'exportation, un médicament sur deux fabriqué est exporté représentant désormais 50 % de leur chiffre d'affaires, contre seulement 20 % en 1990 (17). Une étude PIPAME en 2017 a révélé que plus de 85 % des 92 sites de production de principes actifs en France étaient orientés vers la production pour des tiers, soit pour la vente à des tiers, soit pour la sous-traitance, qui est plus rentable. La financiarisation du secteur exige une rentabilité accrue, malgré un excédent commercial de quatre milliards d'euros, la croissance de la production pharmaceutique industrielle française reste significativement inférieure à celle d'autres pays européens.

Les industriels pharmaceutiques français préfèrent vendre leurs médicaments dans des pays où les prix de revente sont plus élevés, ce qui leur offre des marges plus avantageuses, surtout en période de tensions d'approvisionnement non encore diagnostiquées. En conséquence, certains médicaments ne sont plus fabriqués en France mais continuent d'être produits dans d'autres pays à des coûts élevés. Cela force la France à importer ces médicaments pour répondre à la demande des patients, principalement en provenance d'Allemagne, des Etats-Unis et d'autres partenaires européens. Actuellement, les fournisseurs extra-européens représentent 19,4 % des importations de médicaments en France. Le manque d'attractivité économique de la France signifie qu'elle n'est pas prioritaire lors de l'émergence de tensions d'approvisionnement.

Non-conformité de la qualité et défauts de production :

Les médicaments doivent répondre à des normes de qualité, de sécurité environnementale et de responsabilité sociétale de plus en plus strictes. En 2003, la Commission européenne a adopté deux directives établissant les principes et lignes directrices des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) pour les médicaments, notamment la directive 2003/94/CE. Ce guide sert de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments. Les articles L.5121-5 et L.5138-3 du CSP stipulent que la fabrication des médicaments et des substances actives utilisées comme matières premières doit être réalisée en conformité avec les BPF. Elles constituent un élément crucial de la gestion de la qualité, garantissant que les produits sont fabriqués et contrôlés de manière cohérente, selon des normes de qualité adaptées à leur usage et requises par l'AMM, ou les spécifications du produit. Les BPF s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

De nombreux contrôles qualité sont réalisés tout au long du processus de fabrication pour vérifier le respect des BPF, de l'assurance qualité, ainsi que de la logistique et du stockage. Les BPF incluent le contrôle de la qualité, qui couvre l'échantillonnage, les spécifications, les contrôles qualité, ainsi que les procédures d'organisation, de documentation et de libération. Ces contrôles, qu'ils soient planifiés ou inopinés, sont souvent effectués de manière aléatoire sur un échantillon représentatif d'un lot, qu'il soit en cours de production ou déjà fini. Cela garantit que toutes les analyses nécessaires et appropriées ont été réalisées et que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits finis ne sont libérés qu'avec la qualité attendue. Le

Pharmacien Responsable est chargé de libérer et de certifier chaque lot, attestant qu'il a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'AMM et à toutes les autres exigences réglementaires applicables.

Les problèmes actuels de qualité pharmaceutique affectent à la fois les étapes de synthèse des principes actifs et la forme pharmaceutique finale. Les raisons peuvent être internes, telles qu'un défaut sur une machine ou une erreur humaine, ou externes, comme la défaillance d'un fournisseur en amont, ainsi que des catastrophes naturelles ou des attentats. Les risques sont d'autant plus importants lorsque le processus de fabrication est complexe.

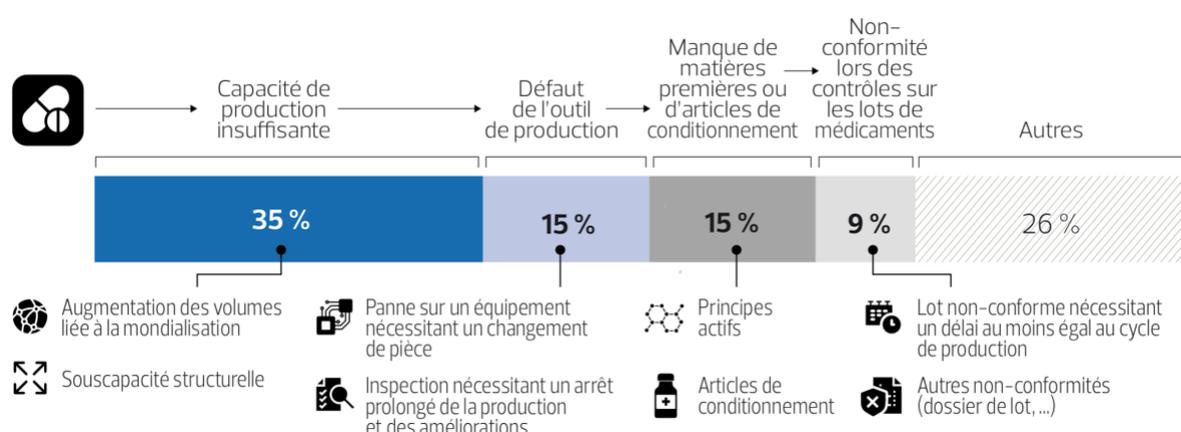


Figure 10 : Estimations des principales origines des ruptures de stock de médicaments dans la chaîne de production (en %) (2022) (18)

Les principales origines des ruptures de stock dans la chaîne de production des médicaments incluent une capacité de production insuffisante, représentant 35 % des cas. Les défaillances dans la qualité des produits ou des installations sont le principal facteur de perturbation, causant environ 66 % (19) des interruptions de production. Parmi ces défaillances, 15 % sont dues à des défauts de l'outil de production, 15 % à un manque de matières premières ou d'articles de conditionnement, et 9 % à des non-conformités lors des contrôles sur les lots de médicaments (18). D'autres causes diverses représentent 26 % des interruptions. Concernant les défaillances, 35 % sont liées aux améliorations nécessaires dans les installations de fabrication problématiques et 31 % aux efforts pour corriger des défauts de qualité spécifiques aux produits (11).

Les principales origines des non-conformités de la qualité dans la chaîne de production des médicaments classiques se répartissent de manière notable. Environ 25 % des

non-conformités sont attribuées à divers problèmes de qualité. Parmi celles-ci, 15 % sont dues à des défauts de l'outil de production, incluant des pannes sur des équipements critiques ou des inspections nécessitant la mise en place de CAPA (Corrective and Preventive Actions) ou de processus de CC (Change Control) pour maintenir les normes de qualité. Par ailleurs, 9 % des non-conformités sont identifiées lors des contrôles sur les lots de médicaments, incluant des tests de qualité tels que des analyses physico-chimiques, microbiologiques ou des essais de stabilité. Ces contrôles rigoureux sont essentiels pour garantir que chaque lot de médicament répond aux spécifications requises avant d'être mis sur le marché.

Entre 2004 et 2016, l'ANSM a enregistré une augmentation continue des signalements de défauts de qualité des médicaments, passant de 624 signalements en 2004 à 1 790 signalements en 2016 (20). Cette tendance a nécessité des contrôles accrus, soutenus par l'industrie pharmaceutique. En 2016, 685 signalements ont fait l'objet d'une investigation approfondie, conduisant à 76 rappels de lots. Les principaux motifs de ces rappels ont été des défauts de stabilité, des contaminations croisées et des non-conformités aux spécifications des produits. Par exemple, une inspection de l'ANSM en 2014 a révélé des irrégularités dans les documents d'une société d'essais cliniques, entraînant la suspension de 33 AMM en France.

Les défauts de production peuvent avoir des répercussions graves, la présence de particules sur les bouchons des flacons de certains lots de tigécycline en mars 2015 a entraîné deux à trois mois de perturbations d'approvisionnement dans 13 pays de l'UE, dont la France. Un problème de fabrication a également réduit la production d'Insuman® (cartouche et stylo préremplis d'insuline) fin mars 2015, provoquant des ruptures dans cinq Etats européens. En avril 2014, des lots de midazolam ont été rappelés de cinq pays en raison d'une possible contamination par d'autres médicaments sur le site de production.

Les incidents dans les sites de production pharmaceutique peuvent s'avérer extrêmement complexes à résoudre. Par exemple, dans le cas des vaccins, qui nécessitent un long délai de mise en forme pour les souches, sans parler de la phase de production entre 24 et 36 mois, 70 % du temps de production d'un vaccin est dédié aux contrôles qualité destinés à vérifier leur conformité à chaque étape. Selon le vaccin et le nombre d'antigènes qu'il contient, il faut parfois jusqu'à 1 200 tests individuels avant que les pharmaciens du département qualité ne puissent libérer un lot. Cela signifie que tout événement imprévu, tel qu'une épidémie ou un changement de réglementation, peut entraîner des indisponibilités de plusieurs mois, voire années, le

temps nécessaire à la requalification du site par les autorités sanitaires. À long terme, la mise en place de nouveaux équipements de production peut prendre de deux à sept ans.

Ainsi, la gestion de la qualité dans la chaîne de production est un enjeu crucial pour assurer la disponibilité de médicaments sûrs et efficaces, et nécessite une vigilance constante et des améliorations continues des processus de fabrication et de contrôle.

Des aléas dans la distribution :

Dans le cadre de la mondialisation du marché des produits de santé, les médicaments voyagent souvent sur de longs trajets et doivent être stockés en respectant des règles strictes de conservation. Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG) définissent des principes essentiels pour garantir la sécurité et l'efficacité des produits pharmaceutiques.

En matière d'approvisionnement et de réception, les BPDG soulignent l'importance de vérifier la qualité des produits et de qualifier les fournisseurs. Le stockage et la manutention doivent se faire dans des conditions appropriées pour assurer la sécurité des produits. Dans les lieux de stockage, les points critiques se situent souvent près des sources de variation de température et d'humidité, comme les fenêtres, lucarnes, toits, murs extérieurs, rayonnages, et autour des portes et trappes de chargement. Ces points critiques sont essentiels pour positionner les sondes de mesure qui surveillent les indicateurs de température et d'humidité.

Les retours, réclamations, rappels et retraits de produits doivent être gérés pour protéger la sécurité des patients. Enfin, les BPDG exigent une documentation complète et des auto-inspections régulières pour garantir la conformité aux normes établies.

De plus, une mauvaise gestion de la chaîne d'approvisionnement peut entraîner une mauvaise prévision des besoins régionaux, des retards dans la livraison, des pertes de produits dues à des conditions de stockage inappropriées, et des problèmes de qualité affectant l'efficacité des médicaments. Ainsi, le respect strict des BPDG est essentiel non seulement pour garantir la qualité et la sécurité des médicaments, mais aussi pour assurer la stabilité et la fiabilité de l'approvisionnement pharmaceutique.

Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement :

La plupart des principes actifs sont produits hors d'Europe, surtout en Asie. Selon un rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), 60 % à 80 % des principes actifs utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont fabriqués dans des pays hors UE (21), contre 20 % il y a 30 ans (22).

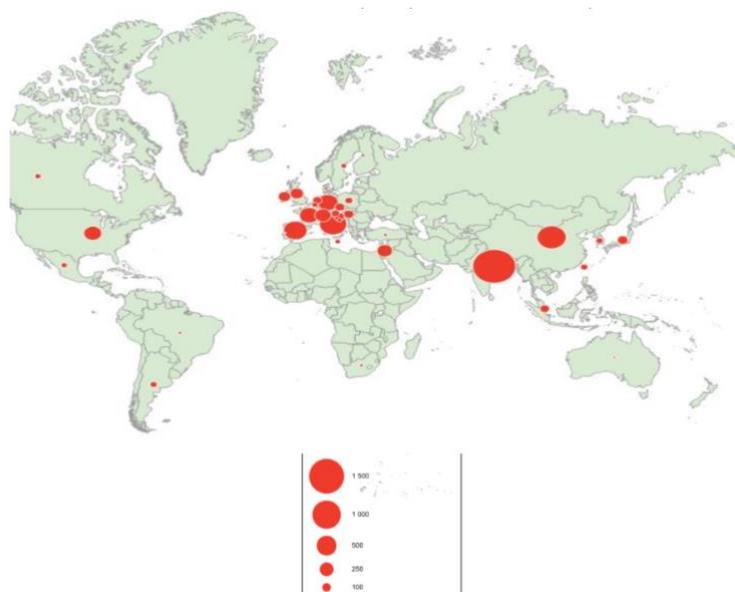


Figure 11 : Sites de fabrication de principe actif des MITM exploités en France (2021) (23)

Concernant les principes actifs des MITM, sur 5 095 sites de fabrication répertoriés pour 3 645 médicaments analysés, seulement 6 % se situent en France, 45 % en Europe (hors France) et 49 % en dehors de l'Europe, dont 40 % en Asie. Pour la production des MITM, parmi les 4 250 sites recensés pour 3 645 MITM analysés, 18 % se trouvent en France. Les autres sites de production des MITM exploités en France sont situés en grande partie en Europe (24).

De plus, la concentration croissante de la production de médicaments autour de quelques fournisseurs asiatiques rend l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement plus vulnérable aux interruptions. En 2023, le nombre de ruptures en raison d'une capacité de production insuffisante était de 1 548, dépassant les autres raisons telles que l'augmentation du volume de vente 1 423, le défaut d'approvisionnement en matières premières 385 et le défaut d'approvisionnement en articles de conditionnement 237 (7).

Certaines matières premières ont aujourd'hui un site unique de production. L'exemple de l'aspirine est régulièrement cité, peu de sites dans le monde fabriquent encore cette matière première. Cette situation entraîne une forte dépendance pour la production de médicaments matures ou génériques, qui sont essentiels à nos systèmes de santé. Les tensions d'approvisionnement affectent non seulement les principes actifs des médicaments, mais également tous les composants nécessaires au conditionnement des médicaments, tels que le papier, le carton, l'aluminium, le plastique et le verre, nécessaires à la production des spécialités pharmaceutiques délivrées aux patients.

Les stratégies industrielles axées sur la rentabilité, la délocalisation de la production, la spécialisation des sites de production et la concentration de la production peuvent tous contribuer aux pénuries de médicaments en créant des vulnérabilités dans la chaîne d'approvisionnement mondiale. Le risque est multiplié quand certains traitements intègrent des dizaines de composants, ainsi que, par exemple, un contenant en verre, des aiguilles. Dans ce contexte, si certains fournisseurs ne sont plus opérationnels, des tensions d'approvisionnement peuvent apparaître dans l'accès au traitement, même lorsque le principe actif est disponible. Comme nous l'avons vu, les sites de production sont particulièrement vulnérables aux risques d'arrêt de production dus à des non-conformités en termes de qualité, de sécurité ou de performance environnementale, surtout lorsque la production est concentrée sur une seule usine.

Pour réduire les pénuries de médicaments, il est impératif de résoudre les défis de la production pharmaceutique. Cette approche permet également d'explorer les facteurs économiques sous-jacents qui contribuent à ces pénuries.

1.2.1.1. Facteurs économiques

Les facteurs économiques jouent un rôle crucial dans la vulnérabilité des chaînes de production et d'approvisionnement en médicaments. La mondialisation du marché pharmaceutique, accompagnée par une concentration des sites de fabrication et une centralisation de l'offre, entraîne des conséquences significatives sur les coûts de production et la disponibilité des médicaments.

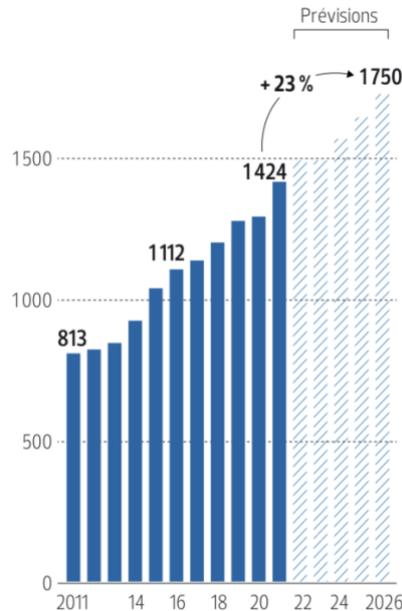


Figure 12 : Dépenses de médicaments dans le monde en milliards de dollars (2011-2026) (25)

Les dépenses mondiales en médicaments ont augmenté de manière significative, passant de 813 milliards de dollars en 2011 à 1 424 milliards en 2020, avec des prévisions atteignant 1 750 milliards en 2026, soit une augmentation de 23 % entre 2020 et 2026 (25). Cette croissance souligne l'importance économique du secteur médical.

1.2.1.1.1. Impacts économiques sur la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique

Mondialisation du marché pharmaceutique :

La mondialisation, conjuguée aux aléas géopolitiques tels que les conflits, les tensions diplomatiques et l'instabilité politique, entraîne des coûts croissants pour l'industrie pharmaceutique.

Les causes de cette situation sont multiples. Bien que de nombreux médicaments aient une longue histoire, la plupart des développements significatifs ont eu lieu entre 1945 et 1965. Ces médicaments ont été parmi les premiers à perdre la protection offerte par les brevets, ce qui a intensifié la concurrence entre les fabricants et entraîné une érosion des prix. Pour rester compétitives, les entreprises ont cherché à optimiser leurs coûts de production. Cela a poussé certains industriels à revoir leur modèle

économique, souvent en externalisant leurs outils de production coûteux et à faible valeur ajoutée vers des façonniers, ou en délocalisant vers des régions à moindre coût de main-d'œuvre et à pression réglementaire et environnementale réduite. Ce phénomène s'est amplifié avec la complexification des synthèses des matières actives, nécessitant jusqu'à vingt étapes, incitant les groupes pharmaceutiques à externaliser davantage ou à céder des sites de production à des sous-traitants.

Cependant, cette dépendance accrue envers les fournisseurs internationaux augmente le risque de pénurie en cas de perturbations globales. Parallèlement, le risque de falsification ou de non-qualité des produits s'est également accru, notamment en raison du nombre important de sites de fabrication en Chine et en Inde plus de 1 000 sites de substances actives et 3 000 à 6 000 sites fabriquant des intermédiaires de synthèse. Malgré les efforts des autorités pour renforcer les inspections et la coopération internationale, il est peu probable que tous ces sites puissent être inspectés de manière exhaustive.

Concentration des sites de fabrication :

La concentration des sites de production de principes actifs dans des pays à bas coût expose les chaînes d'approvisionnement pharmaceutiques à des risques accrus de pénurie. Les dysfonctionnements, les tensions dans l'acheminement et les crises géopolitiques peuvent provoquer des ruptures d'approvisionnement majeures. La dépendance croissante des marchés occidentaux aux productions indiennes et chinoises, souvent tombées dans le domaine public, a mis en évidence des vulnérabilités critiques.

En 2017, le plan Blue Sky du gouvernement chinois a conduit à l'arrêt temporaire, pendant plusieurs mois, de nombreuses installations industrielles polluantes, impactant directement le secteur pharmaceutique. De plus, plusieurs sites en Inde et en Chine ont vu leurs certificats Good Manufacturing Practices (GMP) suspendus, provoquant des pénuries significatives dans la chaîne d'approvisionnement mondiale.

Aujourd'hui, le marché de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique, utilisés dans Augmentin® et ses génériques, est dominé par trois fournisseurs : deux en Europe (Autriche et Espagne) et un en Chine. En 2015, une inspection par la Direction Européenne de la Qualité du Médicament (EDQM) et l'autorité sanitaire roumaine a conduit à la suspension du certificat de conformité à la pharmacopée européenne du site chinois, avec la publication d'un avis de non-conformité. Cette décision a

concentré la production sur les sites européens, entraînant une pénurie mondiale quasi immédiate.

Cet exemple met en lumière les risques associés à la dépendance excessive de l'Europe envers des sources d'approvisionnement concentrées. Il est essentiel de reconnaître ces vulnérabilités et de développer des stratégies pour prévenir de futures pénuries, assurant ainsi une sécurité d'approvisionnement durable pour les médicaments essentiels à notre pharmacopée.

Centralisation de l'offre :

La centralisation de l'offre, exacerbée par les arrêts de commercialisation pour des raisons économiques ou les exigences normatives croissantes, contribue également aux ruptures d'approvisionnement. En 2012, le laboratoire Sanofi a interrompu la production du vaccin BCG, utilisé pour traiter le cancer de la vessie par voie intravésicale, en raison de sa faible rentabilité, estimée entre 7 et 10 %. Cette décision a entraîné une pénurie notable, avec une hausse de 30 % des récidives et des ablations de la vessie parmi les patients non traités pendant cette période. Malgré une augmentation de 170 % du prix du flacon, passant de 57 € à plus de 155 €, accordée par les autorités publiques pour encourager la poursuite de la production, Sanofi a finalement cessé la fabrication, invoquant l'impossibilité de garantir une stabilité d'approvisionnement.

La concentration de l'offre sur le marché peut également aggraver les pénuries. Par exemple, une rupture affectant un exploitant détenant plus de 40 % du marché pourrait assécher le marché en moins d'un mois, malgré la disponibilité de spécialités substituables (26). De plus, lorsque des fournisseurs quittent le marché ou rencontrent des difficultés temporaires, la demande pour un produit particulier peut augmenter brusquement, mettant une pression supplémentaire sur les autres fournisseurs pour combler le déficit d'approvisionnement. Les fabricants notent que l'augmentation rapide de la production est souvent impossible en raison des contraintes de planification et des limitations des équipements de production, qui ne peuvent pas être réajustés rapidement (27).

Cet exemple illustre les conséquences de la centralisation de l'offre et souligne la nécessité de diversifier les sources de production pour garantir un approvisionnement stable et sécurisé.

L'impact de l'inflation :

L'inflation galopant, l'augmentation des coûts et des délais des intrants mettent sous pression le modèle économique des médicaments matures. En France, les prix des médicaments sont administrés, ce qui empêche de répercuter les hausses de coûts sur les prix de vente, créant un déséquilibre économique pour les fabricants face à la hausse des coûts des matières premières et des intrants.

Depuis septembre 2022, l'industrie pharmaceutique a observé une inflation comprise entre 25 et 30 % en un an, avec des délais d'approvisionnement presque doublés. Les augmentations concernent également l'énergie et les coûts de la masse salariale, accentuant encore plus la pression économique sur les médicaments matures.

Par exemple, le bicarbonate de sodium, un soluté très utilisé en ville et à l'hôpital, coûte 1,40 € aux grossistes répartiteurs. En 2014, un fabricant français gagnait 13 centimes par flacon, mais en 2022, fabriquer ce flacon coûte 1,74 €, obligeant le fabricant à vendre à perte. De même, l'amoxicilline, une molécule générique, a un prix de 0,76 € PFHT pour la forme buvable, stable depuis 15 ans. Plus d'un tiers des médicaments commercialisés en ville ont un prix unitaire inférieur à 0,25 € (28).

Sans adaptation des politiques de prix et une meilleure prise en compte des contraintes économiques, le risque de perdre des productions locales et de voir cesser la commercialisation de certains médicaments augmente, accroissant ainsi les risques de ruptures d'approvisionnement. Les politiques d'accès au marché français, la fiscalité des médicaments, la régulation des prix, et la pression accrue sur les entreprises innovantes, exacerbent les défis de l'industrie pharmaceutique.

1.2.1.1.2. Impact de la politique de baisse des prix sur l'industrie pharmaceutique

Accès au marché pharmaceutique français :

Dans le contexte actuel, les laboratoires pharmaceutiques retardent ou refusent fréquemment d'introduire leurs produits sur le marché français, privant ainsi les patients de traitements potentiels. Le système d'accès au marché et de fixation des prix donne aux industriels un pouvoir considérable pour arbitrer entre différents marchés en fonction de la rentabilité attendue. Cela favorise les marchés plus lucratifs, même si le développement des médicaments a été réalisé par des équipes françaises ou grâce à des fonds publics.

Cette situation met en lumière l'importance des considérations économiques dans les décisions de distribution des médicaments, souvent au détriment des intérêts locaux. Pour garantir une distribution équitable et durable, il est nécessaire de renforcer les mécanismes de régulation afin que les investissements publics et les contributions philanthropiques profitent pleinement aux patients nationaux (28).

Les délais prolongés, les négociations ardues sur les prix, la pression à la baisse des tarifs et l'instabilité due à la clause de sauvegarde découragent les investissements des laboratoires en France. Ces défis affectent non seulement les infrastructures, mais aussi les essais cliniques et les ressources humaines. Pour attirer davantage d'investissements, il est crucial d'améliorer la transparence et la prévisibilité des procédures d'accès au marché et de fixation des prix, créant ainsi un environnement plus favorable à l'industrie pharmaceutique.

La fiscalité du médicament en France est un enjeu critique pour l'industrie pharmaceutique :

La fiscalité des médicaments en France représente un défi majeur pour l'industrie pharmaceutique. Avec huit taxes et redevances sectorielles, la France se classe parmi les pays les moins attractifs d'Europe sur le plan fiscal. En comparaison, l'Espagne et l'Italie en comptent trois, l'Allemagne une seule, et le Royaume-Uni, la Suisse et l'Irlande n'en ont aucune. Une étude de PwC pour le LEEM confirme que la France est championne d'Europe pour le nombre de taxes sectorielles. De plus, le taux d'impôt sur les sociétés est de 33 % en France, contre 30 % en Allemagne, 24 % en Italie et 20 % en Suisse. Le taux total des prélèvements obligatoires sur les entreprises atteint 62 % en France, comparé à moins de 50 % en Allemagne et en Italie, et 29 % en Suisse (29).

L'instabilité et la complexité des règles fiscales françaises sont des obstacles majeurs pour les investisseurs étrangers. Dans un environnement mondialisé où la fiscalité devient un outil de compétition entre les Etats, le poids excessif des taxes en France nuit à son rayonnement industriel. Entre 2012 et 2017, sur 339 médicaments autorisés par l'European Medicines Agency (EMA), seulement 26 sont ou seront produits en France, contre 96 en Allemagne, 77 au Royaume-Uni, 44 en Italie, 43 en Irlande et 27 en Espagne (29).

L'excès de taxes et la complexité fiscale en France compromettent la compétitivité de l'industrie pharmaceutique, nécessitant une réforme urgente pour attirer les investissements et garantir l'approvisionnement en médicaments.

Prix et régulation pharmaceutique en France :

En France, la régulation du secteur pharmaceutique met principalement l'accent sur le contrôle des prix pour s'adapter au nouveau contexte. Le Prix Public Toutes Taxes Comprises (PPTTC), ou prix facial, est négocié par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Il comprend un prix dit net et des remises, qui peuvent être significatives, allant de 10 % à 80 %, souvent confidentielles (30). Le prix inclut également les marges réglementaires des distributeurs et des officines ainsi que les taxes. En 2021, 96,6 % des médicaments avaient un prix net égal au prix facial, tandis que 3,4 % concentraient l'essentiel des remises, soulignant la variabilité des situations selon les médicaments (15).

Au cours des dix dernières années, la stricte régulation des dépenses de santé en France a conduit à une croissance plus lente des dépenses liées aux produits de santé. La part des médicaments dans l'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) est passée de 15 % en 2010 à 11 %, notamment en raison de la baisse continue des prix des médicaments anciens pour compenser le coût des nouvelles thérapies coûteuses (15).

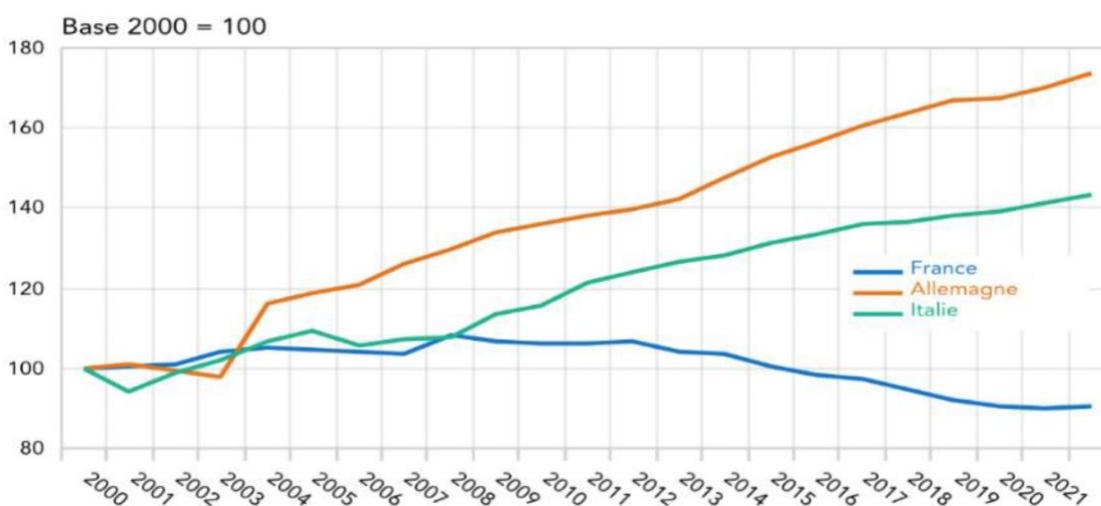


Figure 13 : Evolution de l'indice des prix à la consommation harmonisé (net après remboursements) des produits pharmaceutiques (2000-2021) (15)

La France se distingue des autres pays par son utilisation privilégiée du levier prix dans la régulation des produits de santé, en contraste avec le levier volume utilisé ailleurs. La prise en charge mutualisée couvre 87 % des frais de soins et de biens médicaux, dont 80 % par la sécurité sociale et 7 % par les organismes complémentaires. La France a le reste à charge le plus bas parmi les pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), estimé à 1 % du revenu disponible brut des ménages en 2021. Cette approche souligne l'importance du contrôle des coûts par le levier prix dans le système de santé français (15).

Corrélation entre les prix bas et les pénuries de médicaments :

La commission des affaires sociales en France a souligné en 2021 un lien direct entre les prix bas des médicaments et les pénuries. Environ 75 % des MITM en rupture de stock sur le site de l'ANSM sont vendus à moins de 25 € par boîte, et 25 % à moins de 4 €. Ces médicaments représentent seulement 5 % du marché en volume, mais constituent entre 50 % et 60 % des ruptures observées (31).

Un rapport de la Food and Drug Administration (FDA) de 2020 confirme cette tendance aux Etats-Unis. Entre 2013 et 2017, la majorité des médicaments en rupture étaient des génériques injectables anciens, avec un temps médian depuis l'approbation initiale de près de 35 ans. Ces médicaments sont souvent vendus à des prix bas. Selon la FDA, lorsque les prix médians des injectables tombent sous 10 \$ et ceux des formes solides en dessous de 2,30 \$, les pénuries apparaissent généralement dans l'année (8).

Les bas prix des médicaments encouragent également la distribution parallèle, où des produits sont exportés depuis des pays pratiquant des prix bas vers des Etats où les prix de vente sont supérieurs. Par exemple, le fluorouracile, un médicament anticancéreux, coûte environ 5 € en France, contre 40 \$ aux Etats-Unis, incitant les fabricants à privilégier les marchés plus lucratifs. D'autres industriels optent pour les pays où il n'existe aucune alternative thérapeutique. Le différentiel de prix entre la France et les autres pays ne favorise généralement pas le choix de la France comme pays prioritaire en cas de tension d'approvisionnement.

Impact sur l'équilibre économique des entreprises pharmaceutiques :

La politique de baisse des prix menée par les pouvoirs publics a un impact significatif sur l'industrie pharmaceutique, notamment sur les Petites ou Moyennes Entreprises (PME) et les façonniers, qui sont principalement actifs dans le segment des produits matures. Selon un rapport de juin 2018 de la commission d'enquête du Sénat et de l'Académie de Pharmacie, cette politique a conduit à la fermeture d'usines et de sites de production (11).

En 2021, bien que les génériques aient gagné des parts de marché, les entreprises du secteur ont montré une fragilité économique préoccupante. L'excédent brut d'exploitation pour les génériques remboursables en officine était de seulement 0,3 % du chiffre d'affaires, comparé à 9,6 % pour les médicaments princeps. Une étude suédoise a révélé que les prix nets des médicaments matures en France étaient les plus bas d'Europe, environ 37 % inférieurs aux prix allemands (32).

Les pouvoirs publics ont choisi de financer les nouveaux médicaments coûteux par des baisses de prix des produits matures. Cela a entraîné des ruptures de stock pour 60 % à 70 % des médicaments dont l'AMM a été octroyée il y a plus de dix ans. Les grandes entreprises pharmaceutiques ont souvent recours à la sous-traitance ou abandonnent la production de molécules matures.

La compétitivité française est en déclin. Bien que la France ait des atouts en production et en Recherche Et Développement (R&D), elle est classée 15ème sur 141 pays en termes de compétitivité mondiale. L'association GENérique MÊme MEDicament (GEMME) a recensé près de 700 présentations pharmaceutiques non rentables, soit environ 12 % des volumes de médicaments génériques commercialisés, essentiellement des MITM (6).

Les exigences accrues en matière de BPF augmentent les coûts de production, impactant la compétitivité des entreprises pharmaceutiques en France. Ces exigences ont beaucoup évolué au cours des 15 dernières années, comme l'illustre la sérialisation obligatoire depuis le 9 février 2019. Par exemple, une entreprise doit investir 10 millions d'euros pour un chiffre d'affaires de 130 millions d'euros et prévoir des coûts d'abonnement annuels au Hub informatique européen, qui s'avère non négligeable (11). Ces investissements impactent la productivité, en ralentissant les cadences sur les lignes de conditionnement.

Face à ces défis, les entreprises innovatrices se concentrent sur des segments thérapeutiques à forte valeur ajoutée. Pour les génériques, le recours à la sous-

traitance auprès de façonniers est devenu courant pour minimiser les coûts de production.

Il y a donc un effet ciseau entre la baisse des prix des médicaments anciens et l'augmentation des coûts de production. Cet effet peut entraîner l'arrêt progressif de la commercialisation de produits dont le prix de revient industriel est proche ou supérieur au prix de vente. Plus la marge est faible, moins il est possible d'investir en capacité industrielle. Cela limite les possibilités d'améliorer ou de maintenir l'outil industriel et de disposer de ressources humaines expertes pour maintenir et améliorer le système de management de la qualité. Ainsi, il devient plus probable pour les industriels de délocaliser dans des pays à moindres exigences sociales et environnementales.

Enfin, les écarts de coûts entre l'Europe et l'Asie sont significatifs. Une étude a révélé que les contraintes Hygiène Sécurité Environnement (HSE) augmentent les coûts en Europe de 30 %, tandis que les coûts de main-d'œuvre en France sont 4,5 fois plus élevés qu'en Chine (33).

Cette analyse des facteurs économiques révèle comment les dynamiques financières et politiques affectent les chaînes de production et d'approvisionnement. En parallèle, il est crucial d'examiner les facteurs liés à la demande, qui jouent également un rôle déterminant dans la pénurie des médicaments.

1.2.1.2. Facteurs liés à la demande

Les principaux facteurs liés à la demande, tels que les évolutions du secteur privé, les innovations récentes, la transformation des marchés, le vieillissement de la population, et les répercussions des événements exceptionnels, jouent un rôle crucial dans la problématique de la pénurie des médicaments. Entre 2012 et 2022, la consommation mondiale de médicaments a connu une augmentation significative de 36 %. Cette tendance devrait se poursuivre, avec une croissance prévue de 3 à 6 % entre 2022 et 2027 (34).

Les transformations du secteur privé de la santé :

Au cours de la dernière décennie, le secteur privé de la santé a connu des mutations majeures ayant des répercussions considérables sur la pénurie des médicaments. La concentration croissante des grands acteurs internationaux, avec

près de 50 groupes pharmaceutiques représentant aujourd'hui environ 80 % de l'offre, a des implications directes sur la disponibilité des médicaments. Ces grandes entreprises, en orientant leurs stratégies à l'échelle mondiale, influencent fortement les décisions concernant le développement, la recherche clinique, la production industrielle et l'accès au marché des médicaments.

Parallèlement, le rôle des biotechnologies est devenu central dans le dynamisme du secteur de la santé. Cette dynamique s'accompagne souvent d'une augmentation des prix des nouveaux produits, ce qui peut potentiellement restreindre l'accès aux médicaments et affecter leur disponibilité. L'introduction de nouvelles directives de traitement, quant à elle, est particulièrement visible lorsque des médicaments deviennent soudainement nécessaires en grandes quantités. Cette situation génère une augmentation rapide de la demande que les fabricants peinent à anticiper, rendant difficile l'ajustement rapide de leur capacité de production. Ainsi, ces transformations et défis dans le secteur privé contribuent de manière significative à la problématique des pénuries de médicaments.

Une vague d'innovations sans précédent :

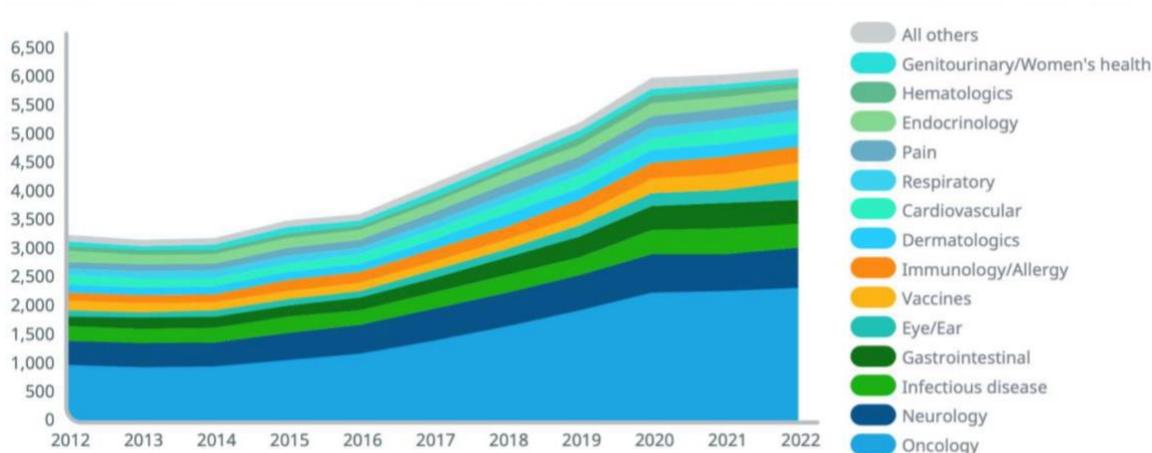


Figure 14 : Nombre de produits en développement, de la phase 1 jusqu'à la soumission réglementaire, par classe thérapeutique de médicaments (2012-2022) (35)

Depuis 2012, une vague d'innovations sans précédent découle d'efforts intensifs en recherche et développement dans les domaines de la médecine, de la génétique, des biotechnologies, des sciences de l'ingénieur appliquées à la santé et du numérique. Actuellement, le pipeline des médicaments en développement a augmenté d'environ 50 % depuis 2012. Ces innovations se concentrent de plus en plus sur des populations spécifiques et des aires thérapeutiques majeures, telles que l'oncologie, le diabète et l'immunologie, représentant désormais un tiers du marché mondial.

Les progrès réalisés dans ces domaines entraînent une concentration croissante de ressources et d'investissements, parfois au détriment d'autres secteurs thérapeutiques. Le LEEM indique que les coûts de développement des médicaments augmentent de 10 % par an, en raison de l'enchérissement des études cliniques, de leur prolongation et de l'augmentation du taux d'échec lié à la complexité croissante des recherches.

Les thérapies innovantes, ciblées et spécialisées, sont évaluées à des prix jusqu'ici inédits, dépassant parfois les centaines de milliers, voire les millions d'euros pour certains médicaments. Depuis 2020, les dépenses remboursables ont connu une croissance exceptionnelle, avec une progression annuelle de 5,7 %. Le coût des traitements innovants, en particulier les anticorps monoclonaux pour le cancer, varie entre 50 000 et 100 000 € par cure et par patient. Pour les maladies auto-immunes, il s'élève entre 10 000 et 20 000 €, pour l'hémophilie à 100 000 €, et pour les thérapies CAR-T à 400 000 €, en plus des autres traitements nécessaires. Un exemple frappant est le traitement commercialisé par Gilead pour l'hépatite C, vendu à un prix élevé de 41 000 € pour une cure de trois mois en France, où environ 230 000 personnes étaient infectées.

En ville, les cinq classes de traitements innovants les plus dynamiques ont contribué à environ cinq points de croissance de l'enveloppe totale, représentant plus d'un milliard d'euros. À l'hôpital, les cinq principaux produits ont ajouté 814 millions d'euros à la croissance de l'enveloppe, soit dix points de l'évolution totale en 2022. Ensemble, ils représentent 30 % du chiffre d'affaires total des médicaments délivrés à l'hôpital (36).

Le poids croissant des médicaments innovants dans l'enveloppe globale résulte de progrès thérapeutiques significatifs nécessitant des molécules spécialisées et des traitements individualisés. Cette tendance est également due à une stratégie des

laboratoires visant à maximiser la valeur de leurs brevets. Par conséquent, cette vague d'innovations pourrait accentuer le risque de pénuries liées à la demande.

Si les prix restent inabordables pour de nombreux patients ou systèmes de santé, cela pourrait entraîner une demande insatisfaite et contribuer à des pénuries potentielles. Bien que ces innovations offrent de nouveaux espoirs pour des affections auparavant incurables ou difficiles à traiter, elles présentent également des défis en termes d'accessibilité et de disponibilité des médicaments, augmentant ainsi le risque de pénuries.

Transformation des marchés des produits de santé :

La transformation des marchés des produits de santé présente des défis complexes et des opportunités pour les entreprises pharmaceutiques. La part croissante des marchés émergents dans la consommation de soins devrait se situer en moyenne à un niveau de 3 à 6 % au cours des prochaines années (34). Huit pays, notamment l'Inde, le Pakistan, le Nigeria, la République démocratique du Congo, l'Ethiopie, l'Indonésie, l'Egypte et les Etats-Unis, concentrent à eux seuls 50 % de la croissance démographique. Cette concentration démographique met en évidence l'importance de comprendre les tendances de consommation et les besoins en matière de santé dans ces régions à forte croissance.

Les pays BRIC (Brésil, Russie, Inde et Chine) ont considérablement renforcé leurs systèmes de santé, offrant ainsi à leur population un accès élargi aux traitements médicamenteux. Depuis 2016, presque tous les pays BRIC ont intégré le top dix mondial des marchés pharmaceutiques. En comparaison, la France reste le cinquième marché mondial avec une part de marché stable d'environ 3 %, soit 62 milliards d'euros (37).

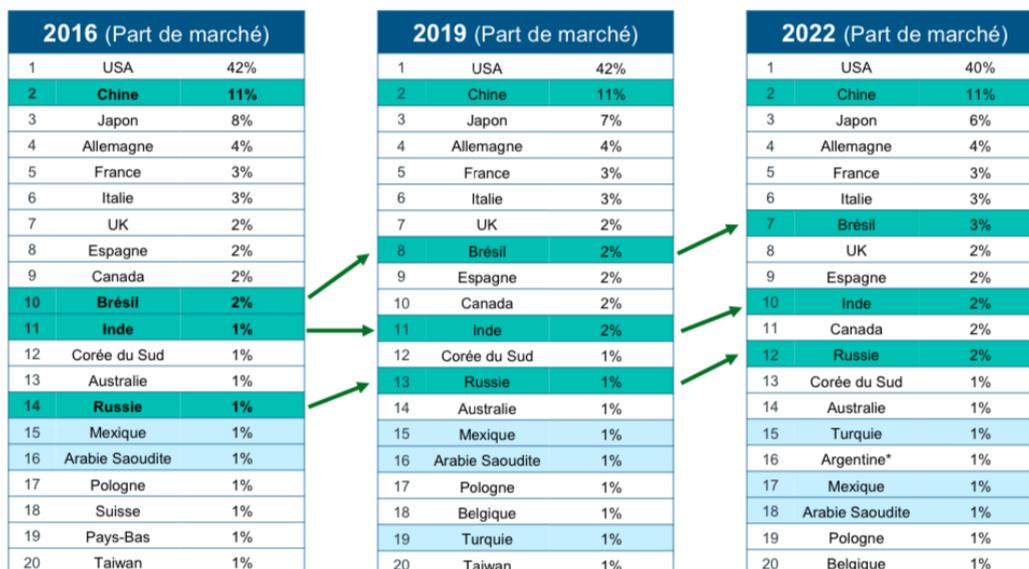


Figure 15 : Les 20 premiers marchés nationaux mondiaux (2016-2022)
(38)

De plus, l'arrivée massive de la concurrence sur le marché mondial a considérablement compliqué les prévisions de vente pour les entreprises pharmaceutiques. La diversification des marchés et l'émergence de nouveaux concurrents ont rendu les projections de vente de plus en plus complexes. La production de produits finis est de plus en plus liée aux marchés de consommation émergents, comme le cite la Fédération Internationale Pharmaceutique (FIP) pour les marchés Chinois, Sud-Africain, Russe, Brésilien et Indien. Par exemple, l'Inde représente à elle seule 70 % de la demande de cyclosérine, un antibiotique utilisé contre la tuberculose. Cela accroît le risque de ruptures de stock en raison de l'instabilité de la demande et de la fluctuation de la production.

Cette croissance a également entraîné des changements dans le paysage économique mondial, affectant le pouvoir de négociation des acheteurs français. Selon une analyse, le pouvoir de négociation de l'acheteur français diminue avec la réduction relative de la taille du marché français dans le monde, due au développement économique global et à l'ouverture des échanges (39). Même en Europe, le marché français perd progressivement de son importance en raison d'une croissance moindre en valeur, résultant en partie de la politique de régulation du médicament. Des analyses complémentaires soulignent également le déclin du poids de l'Europe dans le secteur pharmaceutique.

La transformation des marchés des produits de santé a des répercussions directes sur la disponibilité des médicaments. Les dynamiques globales de l'offre et de la demande, combinées aux défis logistiques et à la concentration des acteurs industriels, contribuent à la complexité croissante de la gestion des stocks.

Le vieillissement de la population :

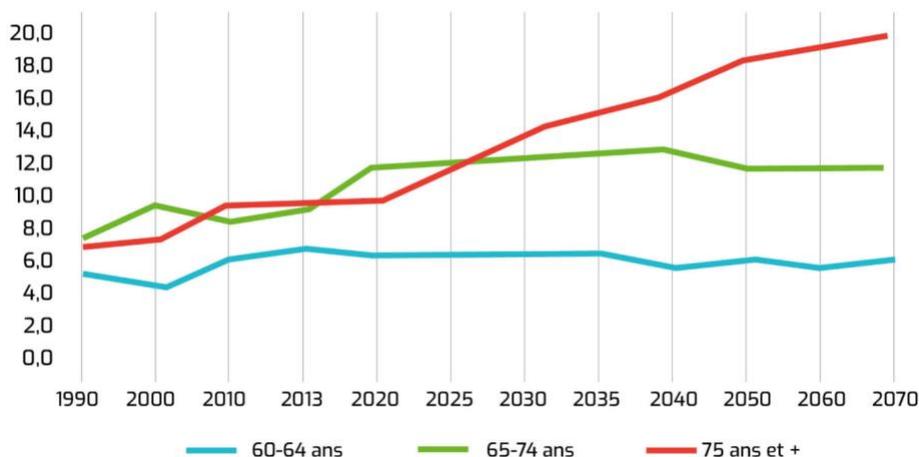


Figure 16 : Part des séniors dans la société française (1990-2070) (40)

Avec une augmentation significative de la proportion de personnes âgées, le vieillissement de la population représente un défi majeur pour les systèmes de santé européens. Actuellement, les personnes âgées de 65 ans et plus constituent 20,5 % de la population, marquant une progression de 4,7 points au cours des vingt dernières années (40). Cette tendance s'est accélérée depuis 2011, lorsque les nombreuses générations nées après la guerre ont commencé à atteindre 65 ans.

Cette évolution démographique a des répercussions directes sur la santé publique, notamment une augmentation de la prévalence des maladies chroniques telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et les troubles neurodégénératifs. Ces maladies nécessitent des soins de longue durée et coûteux, exerçant une pression considérable sur les systèmes de santé. En 2020, les pathologies et traitements chroniques ont représenté 62 % des dépenses de santé, soit 104 milliards d'euros (41).

L'intensification de ce phénomène souligne l'urgence de développer des solutions pour assurer l'efficacité et la durabilité des systèmes de santé face à ce vieillissement démographique croissant.

Impact des événements exceptionnels :

En avril 2018, un pic de pollen a provoqué une rupture d'approvisionnement ponctuelle de certains antihistaminiques en raison d'une demande massive. La pandémie de Covid-19 a exacerbé les pénuries de médicaments en restreignant la production, particulièrement en Asie, principal fournisseur mondial. La crise hivernale 2022-2023, marquée par une triple épidémie de grippe, Covid-19 et bronchiolite, a accentué la demande de traitements tels que les antipyrétiques et les anti-infectieux, par exemple, la demande de Doliprane en suspension buvable a augmenté de 30 % en 2022. De plus, les conflits armés et les guerres perturbent gravement la production et la distribution des médicaments, aggravant ainsi les pénuries à l'échelle mondiale.

Ces événements exceptionnels ont mis en lumière la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement en médicaments face à des pics de demande soudains et importants. Cette situation, difficilement prévisible, rend la réponse industrielle rapide compliquée, malgré les efforts des producteurs pour accroître la production. Cela souligne l'urgence d'une gestion proactive des stocks et des approvisionnements.

Après avoir examiné les divers facteurs liés à la demande et leur impact sur les pénuries de médicaments, il est essentiel d'aborder les aspects réglementaires qui jouent également un rôle dans la gestion et la résolution de cette problématique.

1.2.1.1. Facteurs réglementaires

Certains exploitants pharmaceutiques ont développé des stratégies proactives pour répondre aux défis posés par les pénuries de médicaments. Ces stratégies incluent des plans de gestion des pénuries pour les médicaments essentiels prenant en compte divers facteurs tels que les spécificités de production, les transferts de sites industriels et les variations de la demande. En situation d'urgence, ces plans sont conçus en collaboration avec l'ANSM, permettant ainsi des solutions de remplacement telles que l'utilisation de formes alternatives, d'autres dosages, l'importation ou la fourniture de médicaments identiques par d'autres laboratoires.

De plus, avant que les ruptures d'approvisionnement ne deviennent une crise majeure, les législateurs ont pris conscience de l'urgence d'agir contre ce phénomène. Associations de patients, autorités et acteurs de la chaîne du médicament se sont mobilisés pour mettre en place des mesures visant à réguler ces ruptures et à garantir un approvisionnement stable en médicaments essentiels.

Article 23 de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 :

L'article L. 5124-6 du CSP est complété par la phrase suivante : « Il doit en outre informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible, dont il assure l'exploitation, ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit dont il assure l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande » (42).

Article 4 de la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur :

Cet article renforce les obligations déclaratives des exploitants, en les contraignant à informer l'ANSM de tout arrêt ou de toute suspension de commercialisation. Pour les médicaments utilisés dans des pathologies graves sans alternatives disponibles, cette notification doit être faite six mois à l'avance. Dans les autres cas, la déclaration doit être donnée deux mois à l'avance. Cependant, cette loi ne prévoit aucune sanction pour garantir l'effectivité de ces obligations (43).

L'augmentation des ruptures d'approvisionnement après 2007, ainsi que les résultats préoccupants d'un observatoire des ruptures d'antirétroviraux, ont incité à l'adoption de nouvelles mesures réglementaires. En septembre 2011, le ministre de la Santé a réuni tous les acteurs de la chaîne du médicament pour aborder ce problème, entraînant l'introduction de nouvelles mesures dans la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire.

Article 46 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé :

La loi a porté le délai dans lequel les entreprises sont tenues d'informer l'ANSM de tout arrêt ou suspension de commercialisation d'un médicament utilisé dans une pathologie grave sans alternative thérapeutique disponible sur le marché français de six mois à un an (44).

Article 78 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 :

Cet article permet à l'ANSM de prononcer des sanctions financières dans les cas où les exploitants ne respectent pas leurs obligations en matière de déclaration de risque ou de rupture de stock (6).

Décret d'application daté du 28 septembre 2012 :

Le décret du 28 septembre 2012 a établi les règles pour la gestion des ruptures d'approvisionnement en médicaments en définissant les obligations des dispensateurs et des exploitants. Il définit une rupture d'approvisionnement comme l'incapacité d'une pharmacie, qu'elle soit d'officine ou à usage intérieur, à fournir un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien, en fonction des besoins du patient.

Lorsqu'un exploitant anticipe une rupture potentielle, il doit en informer l'ANSM en précisant les délais prévus, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité, les délais estimés pour la remise à disposition, ainsi que les médicaments de substitution possibles.

Les Etablissements Pharmaceutiques (EP) exploitants doivent mettre en place des centres d'appel d'urgence accessibles aux pharmaciens d'officine, aux professionnels de PUI et aux pharmaciens des grossistes-répartiteurs. En cas d'appel d'urgence, le pharmacien doit en informer l'Agence Régionale de Santé (ARS). Les exploitants sont tenus de faire connaître les numéros d'appel aux professionnels de santé et assurent la traçabilité des appels.

Ces centres doivent être opérationnels à tout moment pour gérer les ruptures d'approvisionnement, qu'elles soient effectives ou anticipées. Les exploitants doivent informer trimestriellement l'ARS des approvisionnements d'urgence, en fournissant des détails sur les destinataires et les quantités fournies. Un bilan trimestriel de ces

approvisionnement et des déclarations doit également être réalisé et transmis à l'ARS.

L'ANSM est chargée d'informer les professionnels de santé des ruptures d'approvisionnement effectives ou anticipées, en fournissant le cas échéant des recommandations pour gérer cette pénurie (45).

Face à l'insuffisance des mesures initiales, la réglementation s'est progressivement renforcée au fil des années pour mieux encadrer les situations de rupture d'approvisionnement.

Article 151 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé :

L'article définit les MITM comme étant ceux pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie (46).

La loi de modernisation du système de santé de 2016 :

La loi exige que les exploitants fournissent des informations détaillées, telles que les délais prévisionnels de survenue des ruptures, les stocks disponibles et les délais estimés pour la remise à disposition des médicaments (2).

Article 4 du décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments :

Le législateur limitait initialement cette obligation aux seuls MITM, pour lesquels une rupture ou un risque de rupture présenteraient un risque grave et immédiat pour les patients, en raison de leurs caractéristiques. Les exploitants devaient, sous leur responsabilité, identifier ces médicaments (47).

Article L. 5121-32 du CSP de 2019 :

La loi organisation et transformation du système de santé de 2019 a considérablement renforcé l'obligation de déclaration des entreprises pharmaceutiques concernant les MITM qu'elles exploitent. Elle les contraint à informer l'ANSM de tout risque de rupture et de toute rupture de stock concernant ces médicaments, en précisant que les exploitants doivent aviser l'ANSM dès qu'ils en ont connaissance (48).

Article 48 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 :

Cet article a marqué une étape importante en imposant aux exploitants la généralisation des PGP à l'ensemble des MITM. En vertu de cette loi, les exploitants doivent élaborer des PGP détaillés pour chaque médicament critique, afin de mieux anticiper et gérer les situations de rupture. Elle oblige également les exploitants à constituer un stock de sécurité destiné au marché national (49).

Lignes directrices de l'ANSM :

En mars 2021, un décret a autorisé l'ANSM à établir des lignes directrices spécifiques pour l'élaboration des PGP (50). Ces lignes directrices détaillent les exigences pour les exploitants en matière de prévisions de stocks, de planification de sites alternatifs de production, d'évaluation des risques de rupture, de gestion des risques, et de mesures à prendre en cas de pénurie imminente ou avérée (51).

Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 :

Le décret de mars 2021 a établi des exigences minimales pour les stocks de sécurité des médicaments, en fonction de leur classification et de leur historique de ruptures de stock. Pour les médicaments, le stock minimal requis est d'une semaine. Ceux qui jouent un rôle crucial dans les politiques de santé publique doivent disposer d'un stock minimal d'un mois. Les MITM doivent avoir un stock minimal de deux mois, sauf décision contraire de l'ANSM. Pour les médicaments ayant eu des ruptures régulières, le stock peut être de plus de deux mois mais ne doit pas dépasser quatre mois. Les modifications de stock prennent effet dans un délai de six mois après la notification de l'ANSM, pour une période renouvelable de deux ans (50).

En plus des contraintes imposées aux exploitants, les grossistes-répartiteurs jouent un rôle crucial dans la chaîne d'approvisionnement en médicaments. En tant qu'acteurs intermédiaires, ils sont responsables de la distribution en gros des médicaments aux pharmacies et aux établissements de santé. Leur rôle permet de garantir une distribution régulière et efficace des médicaments sur l'ensemble du territoire, contribuant ainsi à assurer un accès adéquat aux soins de santé pour la population.

Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain :

Les grossistes-répartiteurs doivent disposer d'un assortiment de médicaments comprenant au moins neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France. Ils doivent être capables de satisfaire la consommation de leur clientèle habituelle pendant au moins deux semaines à tout moment, à l'exception du samedi après 14 heures, du dimanche et des jours fériés.

Conformément à l'article R. 5124-59 du Code de la santé publique, ils sont tenus de livrer toute commande dans les vingt-quatre heures dans leur territoire de répartition (45).

La loi de modernisation du système de santé de 2016 :

La loi interdit aux grossistes-répartiteurs d'exporter les MITM pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock est mis en évidence ou déclaré à l'ANSM. Pour les autres médicaments, ils ne sont autorisés à exporter que s'ils ont rempli leurs obligations de service public (52).

La mise en place de nouvelles réglementations dans la chaîne du médicament est une responsabilité confiée aux entreprises pharmaceutiques, sous la direction du pharmacien responsable. Ce dernier joue un rôle essentiel dans la supervision et l'application de ces règles, garantissant que toutes les activités pharmaceutiques respectent les exigences réglementaires. Cela assure la sécurité et la qualité des produits pharmaceutiques pour les patients. Grâce à son arsenal législatif et à ses mesures de terrain, la France est devenue l'un des pays leaders dans la gestion des pénuries de produits d'intérêt thérapeutique majeur.

Après avoir examiné les diverses causes de la pénurie des médicaments, il est crucial de se tourner vers les conséquences de ce phénomène.

1.2.2. Conséquences de la pénurie des médicaments sur les patients

Ce chapitre examine les conséquences de la pénurie des médicaments sur les patients, en analysant son impact direct sur leur santé, ses répercussions sur les coûts des soins de santé, ainsi que les implications sociales et éthiques qui en découlent.

1.2.2.1. Impact sur la santé des patients

Les tensions d'approvisionnement réduisent les chances pour les patients qui ne peuvent pas accéder à leurs médicaments, compliquent les stratégies de gestion et augmentent les risques cliniques. Ce phénomène entraîne une évolution des pratiques médicales.

1.2.2.1.1. Problématique des pénuries :

Perceptions du public :

Selon un sondage réalisé par BVA, un Français sur deux s'estime bien informé sur les médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie (53). Par ailleurs, l'Observatoire sociétal du médicament Ipsos-LEEM en 2015 a révélé que 29 % des Français craignent de ne pas pouvoir se procurer leurs médicaments en raison de ruptures de stock, contre 23 % en 2014 (54). Ces chiffres indiquent clairement que les ruptures de médicaments sont devenues un enjeu majeur de santé publique.

En France, 5 % des médicaments commandés quotidiennement par les officines sont en rupture d'approvisionnement. Selon le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOF), environ 2 % des Codes Identifiants de Présentation (CIP) connaissent une rupture de plus de 72 heures. Le CIP permet d'identifier chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique (55).

Chaque jour 4 millions de personnes franchissent le seuil d'une pharmacie. De manière alarmante, en 2023 une part significative de la population française soit 37 % et 47 % des patients chroniques, ont déclaré avoir été confrontés à des pénuries de

médicaments (56). Cette perception témoigne de la préoccupation croissante du grand public vis-à-vis des problèmes d'approvisionnement en médicaments et de leur impact sur la santé publique.

1.2.2.1.2. *Stratégies de gestion :*

Les ruptures d'approvisionnement des médicaments peuvent avoir des répercussions variables pour les patients, allant de simples désagréments à des pertes significatives en termes d'efficacité des traitements. Ces impacts peuvent être classés en deux catégories principales : les effets de substitution et les effets d'absence.

Effets de substitution :

Les effets de substitution surviennent lorsque les professionnels de santé doivent recourir à des alternatives en raison de l'indisponibilité du médicament prescrit. Ces effets peuvent inclure :

- **Utilisation d'alternatives moins efficaces ou plus toxiques :** les substituts disponibles peuvent ne pas être aussi efficaces que le médicament initial, ou présenter un profil de toxicité plus élevé.
- **Risques d'erreurs de prescription et d'administration :** l'utilisation de protocoles non approuvés augmente le risque d'erreurs dans la prescription et l'administration des médicaments.
- **Adaptation inadéquate au profil du patient :** les substituts choisis peuvent ne pas être adaptés aux caractéristiques individuelles du patient, compromettant leur efficacité et / ou leur sécurité.
- **Risque accru d'erreurs :** l'utilisation de produits d'importation peut accroître le risque d'erreurs en raison de différences dans l'étiquetage, les concentrations, ou les présentations des médicaments.

Effets d'absence :

Les effets d'absence résultent directement de la non-disponibilité du médicament prescrit. Ils peuvent inclure :

- **Perte d'efficacité thérapeutique :** l'indisponibilité d'un médicament peut compromettre l'efficacité du traitement, entraînant une diminution des résultats cliniques attendus.

- **Augmentation du risque de complications** : les patients peuvent être exposés à un risque accru de complications liées à leur condition médicale, en raison du traitement retardé ou interrompu.
- **Impact psychologique** : l'incertitude quant à la disponibilité du traitement peut engendrer du stress et de l'anxiété chez les patients, ce qui peut avoir des répercussions sur leur bien-être mental et émotionnel.
- **Violation des protocoles de traitement** : les professionnels de santé peuvent être contraints de déroger aux protocoles de traitement établis, augmentant les risques pour les patients.

1.2.2.1.3. *Risques cliniques importants* :

En 2022, deux tiers des cas de ruptures et tensions ont pu bénéficier d'une alternative thérapeutique adaptée. Parmi les 2 160 déclarations recensées en 2021, 909 concernaient des situations de ruptures, tandis que les autres correspondaient à des tensions d'approvisionnement. Parmi les signalements à l'ANSM, 187 concernaient des MITM, soit 8 % des signalements étaient potentiellement à risque. Ces cas, touchant des médicaments disposant de peu ou pas d'alternatives, ont conduit l'ANSM à intervenir pour assurer l'approvisionnement (13).

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments peuvent avoir des conséquences diverses pour les patients. Cependant, ces effets sont insuffisamment documentés en raison de difficultés méthodologiques à établir des liens directs entre les ruptures de médicaments et les conséquences cliniques pour les patients.

Impact sur le dépistage des maladies :

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments ont des répercussions qui dépassent la simple indisponibilité des traitements. Parmi les conséquences les plus préoccupantes figurent les entraves rencontrées dans le dépistage de certaines affections, notamment la trisomie 21 ou les Infections Sexuellement Transmissibles (IST).

Pratiques à risque en cas de pénurie :

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments peuvent entraîner des pratiques à risque ayant des conséquences graves pour les patients. Un exemple

notable est l'incident survenu dans une clinique d'endoscopie au Nevada, où une forte tension d'approvisionnement en propofol, un anesthésique, a conduit les anesthésistes à utiliser des flacons de 50 mL à usage unique pour plusieurs patients afin d'économiser le produit. Malheureusement, des pratiques d'asepsie inadéquates ont contaminé ces flacons, provoquant une explosion d'infections à l'hépatite C. Cette situation a nécessité le dépistage de plus de 40 000 patients pour une éventuelle contamination (57).

La pédiatrie est particulièrement affectée par les ruptures d'approvisionnement. La rareté des formulations pédiatriques amplifie l'impact des pénuries, forçant les professionnels de la santé à recourir à des préparations extemporanées, souvent réalisées dans des conditions précipitées et avec un risque accru d'erreurs. Un incident grave illustre ce danger : une erreur de préparation d'une suspension d'oméprazole, où la substitution de bicarbonate de sodium injectable par du bicarbonate de sodium en poudre a entraîné une confusion avec le baclofène. Le nourrisson de quatre mois a été victime de ce fait d'une encéphalite grave, de crises comitiales et d'une détresse respiratoire liée à la toxicité du baclofène (58). Ces exemples mettent en évidence comment les tensions d'approvisionnement peuvent conduire à des pratiques de mésusage préjudiciables pour la santé des patients.

Les défis de la tolérance dans les ruptures d'approvisionnement :

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments posent des défis importants en matière de tolérance. Par exemple, le BCG intra-vésical, utilisé dans le traitement des cancers de la vessie, fait face à des ruptures d'approvisionnement récurrentes et devrait bientôt être abandonné par le fabricant. Pourtant, ce médicament est essentiel pour traiter les cancers de la vessie à un stade précoce, avec un taux de réussite d'environ 35 % en ce qui concerne l'absence de récurrence à deux ans. En l'absence de BCG, la seule alternative est une cystectomie, une intervention chirurgicale lourde et coûteuse (59).

Pour pallier les ruptures de BCG, certains protocoles de traitement utilisent d'autres agents tels que la mitomycine C ou le docétaxel. Un traitement de référence développé pour faire face aux ruptures de BCG consistait en six administrations intra-vésicales hebdomadaires de mitomycine C et de gemcitabine, avec un taux d'absence de récurrence tumorale à deux ans de 38 % (60).

Cependant, la mitomycine est fréquemment indisponible, non seulement pour le cancer de la vessie, mais aussi dans d'autres indications. En substitution à la mitomycine en rupture, le docétaxel, un taxane, a été utilisé. Les résultats semblent comparables, mais avec une tolérance moindre, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement chez certains patients, entraînant ainsi une perte nette de chance. Les substitutions peuvent offrir des résultats comparables en termes d'efficacité, mais elles sont souvent associées à des effets secondaires accrus ou à une moindre tolérance.

Du risque sanitaire à la tragédie :

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments peuvent avoir des conséquences graves pour les patients, surtout ceux nécessitant des traitements spécifiques. Dans le domaine hospitalier, les pénuries perdurent depuis plusieurs années. Par exemple, le bélatacept, utilisé pour prévenir le rejet dans les greffes rénales, est en rupture depuis mars 2017. De même, la bléomycine, employée dans le traitement des cancers de la peau, des lymphomes et des cancers testiculaires, est en tension d'approvisionnement depuis le 1er janvier 2019, entraînant des mesures de contingentement par l'ANSM.

Selon Unicancer, qui représente les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC), 27 molécules sur 200 utilisées dans ces centres étaient touchées par des problèmes d'approvisionnement en 2022, avec 50 % d'entre elles contingentées et 50 % en situation avérée de rupture. Etant donné la nature des pathologies traitées à l'hôpital, la plupart des ruptures concernent des MITM, souvent sous forme injectable. Les répercussions sur les patients hospitalisés peuvent être graves, entraînant une perte de chance thérapeutique (6).

Les conséquences peuvent être particulièrement dramatiques. Par exemple, la méchloréthamine (Caryolysine®), un agent alkylant utilisé dans le protocole MOPP pour le traitement des lymphomes de Hodgkin et d'autres protocoles, offrait auparavant un taux de guérison élevé de 90 %, surtout chez les jeunes patients. Cependant, en raison des ruptures de stock, les oncologues ont été contraints de substituer la méchloréthamine par le cyclophosphamide, un autre agent alkylant couramment utilisé. Cette substitution, fondée sur une revue de la littérature, a entraîné une baisse significative des taux de survie à deux ans, passant de 88 % à 75 % (61).

Les ruptures d'approvisionnement des traitements antirétroviraux, essentiels dans la lutte contre le VIH, représentent également une menace grave pour la santé et la vie

des patients, notamment dans les régions les plus touchées comme la zone subsaharienne. Ces pénuries doublent le risque d'arrêt du traitement, entraînant une progression rapide de la maladie, des complications graves et parfois la mort (62).

Ainsi, les ruptures d'approvisionnement en médicaments représentent un défi majeur pour les systèmes de santé mondiaux, compromettant l'accès aux traitements essentiels et mettant en danger la santé des patients dans divers domaines médicaux.

1.2.2.1.4. *Evolution des pratiques médicales :*

Impact clinique des pénuries des médicaments :

Les situations de pénurie peuvent être particulièrement problématiques, surtout au-delà de 48 à 72 heures, lorsque les produits de remplacement eux-mêmes sont rapidement en rupture. Cela peut entraîner des problèmes cliniques graves, tels que des retards de prise en charge, des interruptions plus ou moins longues de traitements chroniques, des hospitalisations prolongées avec une augmentation des problèmes collatéraux, des infections nosocomiales, du stress et de l'anxiété liés aux changements de traitement, des pertes de chance affectant le pronostic vital en cas de substitution diminuant l'efficacité des traitements, allant même jusqu'au décès (63).

Les conséquences des pénuries de médicaments dépassent le domaine médical, touchant également des aspects éthiques liés à la priorisation des patients. Une étude menée par le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) et publiée dans le « British Journal of Clinical Pharmacology » en septembre 2022, nommée Conséquences Iatrogènes des RUPTures de stock (CIRUPT), confirme les conséquences médicales des pénuries. L'étude révèle une aggravation de la maladie traitée dans 15,9 % des cas en raison d'un manque d'efficacité des médicaments de remplacement. De plus, des décès et / ou des situations mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés dans 5,8 % des cas (6).

Ces résultats soulignent l'importance critique de maintenir un approvisionnement stable des médicaments essentiels. Même une courte période de pénurie peut avoir des conséquences très néfastes sur les patients nécessitant un traitement urgent. La substitution devient donc indispensable, mais elle est souvent effectuée dans l'urgence, les ruptures étant souvent soudaines et de durée indéterminée. Les stratégies visant à anticiper ces ruptures, bien qu'envisageables sur le plan théorique, se révèlent difficiles à mettre en œuvre en raison de la variabilité des états cliniques des patients, compliquant davantage la situation.

Un défi croissant pour les professionnels de santé :

Les pénuries de médicaments posent de réelles complications au quotidien pour les professionnels de santé, dont les conséquences varient selon les pathologies et les patients. Les alternatives thérapeutiques sont souvent complexes à gérer, nécessitant une attention particulière aux concentrations et à la pharmacocinétique différentes d'un traitement à l'autre.

En Europe, en 2022, le temps moyen hebdomadaire consacré à la gestion des ruptures en officine était de 6,68 heures, selon le GPUE (64). Les pharmaciens doivent collaborer étroitement avec les médecins prescripteurs pour rechercher des substituts dans la même classe thérapeutique ou trouver des alternatives lorsque la substitution n'est pas possible. Le temps passé à rechercher des stocks et à informer les patients ajoute une charge supplémentaire. Cette gestion prend également beaucoup de temps chez les fabricants, les grossistes-répartiteurs et les PUI.

1.2.2.2. Impact sur les coûts de la santé

L'indisponibilité d'un traitement peut rapidement augmenter la demande pour un autre traitement ayant la même finalité thérapeutique. Les évolutions dans les pratiques médicales ou de prescription représentent également des facteurs d'instabilité, influençant directement la consommation de médicaments. Ainsi, les ruptures de stock et les risques de pénurie entraînent des coûts supplémentaires pour le système de santé, aggravés par les besoins croissants en traitements alternatifs et les complications liées au mésusage des médicaments disponibles. Il est essentiel de mener rapidement une évaluation complète de l'impact sanitaire et de l'incidence financière des pénuries de médicaments.

1.2.2.3. Conséquences sociales et éthiques

Alors que les pénuries de médicaments entraînent des coûts accrus pour le système de santé, il est également essentiel d'examiner les répercussions plus larges sur la société.

Impacts sur les conditions de travail :

Les tensions et les ruptures de médicaments exercent une pression considérable sur la qualité de vie au travail des professionnels de santé. Selon une enquête Ipsos réalisée pour le LEEM en 2018, les responsabilités perçues pour ces pénuries sont attribuées comme suit : 55 % aux entreprises du médicament, 22 % aux entreprises de distribution, 11 % aux pharmaciens, 8 % aux autorités de santé, et 4 % aux médecins. En 2022, le bilan annuel sur la sécurité des pharmaciens a révélé que sur les 355 agressions recensées, 94 étaient liées à des refus de dispensation, dont 6 directement imputables à une pénurie de médicaments (65).

Le danger des produits falsifiés :

La pénurie de certains médicaments pousse parfois les patients à rechercher leurs traitements sur des sites Internet soi-disant fiables ou à recourir au darknet. En 2020, l'OMS a estimé qu'un médicament sur dix était falsifié à l'échelle mondiale, et lors de l'achat de médicaments en ligne, le risque de tomber sur un produit falsifié est élevé, avec une chance sur deux. Ce marché parallèle des médicaments est 10 à 25 fois plus lucratif que celui de la drogue. Les médicaments falsifiés, qui peuvent concerner toutes les classes, y compris les MITM souvent en tension d'approvisionnement, posent des risques importants. Ils peuvent être inefficaces ou dangereux, car ils contiennent souvent des substances incorrectes ou des dosages inappropriés, ce qui peut entraîner des échecs de traitement ou des effets secondaires graves (66).

Impact sur l'accès aux traitements innovants :

Bien que la question de l'accès aux traitements innovants ne soit pas nouvelle, elle revêt une importance croissante face aux défis actuels. De nombreux médicaments innovants ne sont pas disponibles sur le marché français, alors qu'ils

sont accessibles dans des pays voisins. Cette disparité flagrante souligne des défis majeurs en matière d'équité d'accès aux soins de santé et révèle les écarts importants dans les politiques d'approbation et d'accès entre différents pays. Les pénuries de médicaments contribuent directement à l'absence de disponibilité de certains traitements novateurs en France, nécessitant des actions urgentes pour remédier à ces obstacles et garantir un accès équitable aux produits de santé innovants.

Les conséquences de la pénurie des médicaments sont vastes et complexes, affectant non seulement la santé des patients, par des retards de traitement et des risques accrus, mais aussi les coûts de la santé en augmentant les dépenses et les complications associées. Les répercussions sociales et éthiques, telles que les inégalités d'accès et les choix difficiles, soulignent l'urgence d'une réponse coordonnée pour minimiser les impacts négatifs et assurer un accès équitable aux soins essentiels.

Après avoir exploré les aspects de la pénurie de médicaments, de sa compréhension à ses enjeux, nous allons nous pencher sur les solutions possibles. La partie 2 se concentrera sur les stratégies mises en œuvre au niveau mondial, européen et français pour résoudre cette crise des médicaments.

PARTIE 2: SOLUTIONS DE LA PENURIE DES MEDICAMENTS

Face à la complexité de la pénurie des médicaments, cette deuxième partie se concentrera sur les initiatives gouvernementales déployées à l'échelle mondiale, avant d'examiner leur mise en œuvre potentielle en France, pour garantir un approvisionnement continu et fiable.

2.1. INITIATIVES GOUVERNEMENTALES

Cette section explore les initiatives gouvernementales pour contrer la pénurie de médicaments, en commençant par les efforts mondiaux et en passant aux stratégies européennes. Nous examinerons le contexte des pénuries, les mesures d'atténuation, les défis à surmonter et les recommandations futures.

2.1.1. Au niveau mondial

La pénurie de médicaments est un défi mondial touchant tous les pays, y compris les principaux acteurs du secteur pharmaceutique tels que les Etats-Unis et la Chine. Pour remédier à cette crise, les gouvernements déploient une série d'initiatives stratégiques.

2.1.1.1. Contexte de la pénurie des médicaments

Ce phénomène s'aggrave progressivement, affectant diverses classes thérapeutiques et surtout les produits pharmaceutiques matures.

Un phénomène global en expansion :

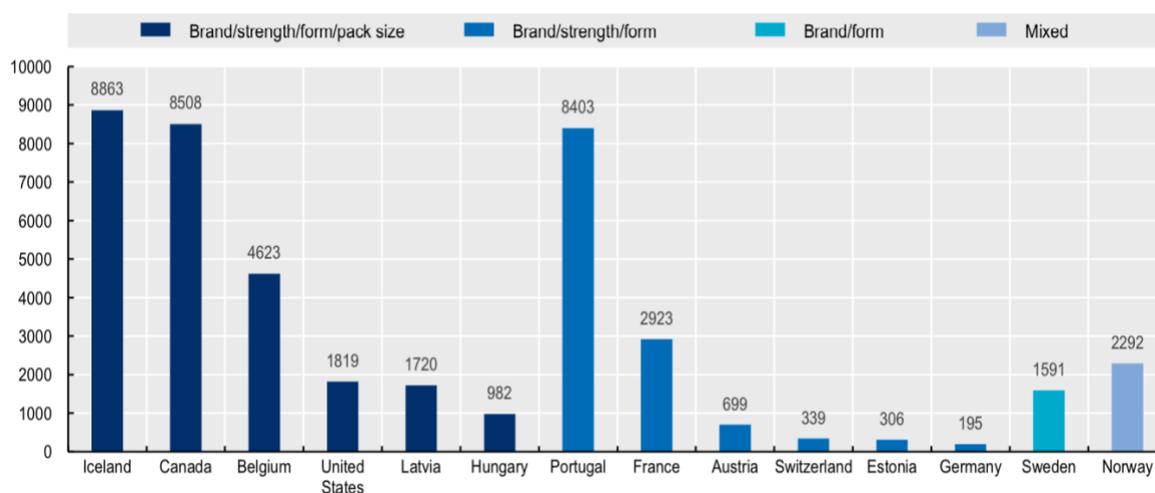


Figure 17 : Nombre total de notifications par pays (2022) (67)

Entre 2017 et 2019, les notifications de pénuries de médicaments dans 14 pays de l'OCDE ont augmenté de 60 %, passant de près de 11 000 à plus de 17 500 (67). Cette hausse s'explique par un renforcement des systèmes de suivi des pénuries et une augmentation mondiale des pénuries de médicaments, soulignant la gravité croissante de cette problématique.

Cependant, quantifier précisément l'ampleur de cette pénurie demeure difficile en raison de la diversité des règles de notification et des définitions de la pénurie selon les Etats. Certains pays peuvent avoir des exigences de notification plus strictes ou des définitions plus larges, compliquant ainsi les comparaisons précises et globales.

Pénuries affectant plusieurs pays simultanément :

Les pénuries de médicaments ne se limitent pas à un seul pays, elles touchent souvent plusieurs Etats en même temps. Dans environ deux tiers des cas, une pénurie de principe actif impacte plus d'un pays à la fois. Cette interdépendance souligne la nécessité d'une approche globale et collaborative pour faire face à ce défi.

Les rôles des pays dans la gestion des pénuries :

Bien que les pénuries de médicaments affectent plusieurs pays simultanément, chaque nation peut jouer un rôle crucial dans la gestion de cette crise. Les réponses à ces pénuries varient en fonction de divers facteurs, par exemple :

- **Chaîne de production** : investir dans la relocalisation de la production de médicaments pour réduire la dépendance aux importations.
- **Infrastructures de santé** : améliorer les capacités de stockage et la logistique de distribution pour prévenir les ruptures de stock.
- **Economie de la santé** : offrir des incitations financières aux fabricants pour maintenir la production de médicaments essentiels.
- **Décisions politiques** : mettre en place des réglementations pour garantir la transparence et la rapidité des notifications de pénuries.
- **Facteurs commerciaux** : promouvoir des partenariats publics-privés pour renforcer la robustesse de la chaîne d'approvisionnement

Ainsi, une approche multidimensionnelle et coordonnée est essentielle pour répondre efficacement aux pénuries de médicaments et assurer un approvisionnement stable et fiable.

2.1.1.2. Stratégies d'atténuation utilisées par les autorités nationales pour faire face aux pénuries

2.1.1.2.1. Principales stratégies et exemples de pays les ayant adoptées :

Les pays ont élaboré diverses stratégies pour atténuer et prévenir ces crises. Ces approches visent à garantir la disponibilité continue des médicaments essentiels et à renforcer la robustesse des systèmes de santé :

- **Simplification des procédures réglementaires** : mise en œuvre de procédures accélérées pour l'approbation des médicaments et la gestion des pénuries, incluant des permis spéciaux pour l'importation, des exemptions linguistiques, et des étiquetages multilingues. Adoptées par des pays comme la Belgique, le Canada, la France, et le Royaume-Uni.

- **Sanctions financières** : imposition de sanctions pour non-fourniture ou non-conformité aux exigences de déclaration et de stockage. Adoptées par des pays comme le Canada, la France, l'Allemagne et l'Italie.
- **Mesures relatives aux exportations** : mise en place d'interdictions d'exportation et de listes de notification d'exportation. Adoptées par des pays comme l'Autriche, la Belgique, la France, la Finlande et le Royaume-Uni.
- **Réserves de médicaments** : établissement de réserves par les titulaires d'AMM et les grossistes. Adoptées par des pays comme le Canada, l'Allemagne, Israël, et le Portugal.
- **Plans de gestion des risques** : requis par les autorités nationales, comme en France et en Hongrie.
- **Actions collaboratives multi-acteurs** : Formation de groupes de travail, comités de pilotage, et discussions bilatérales. Adoptées par des pays comme l'Autriche, la Belgique, le Canada, la France, et le Royaume-Uni.
- **Recommandations pour l'utilisation de traitements alternatifs** : émises par les autorités nationales en Belgique, en France, en Grèce, et en Suède.
- **Mesures de communication avec les professionnels de santé** : amélioration de la communication et du partage d'informations, adoptées par la Belgique, la Norvège, la Hongrie, et le Portugal.

En général, les pays utilisent un mélange de mesures, mettant l'accent sur la gestion des pénuries existantes ou prévues plutôt que sur les causes profondes. Les actions varient en intention et en portée, avec un focus particulier sur l'approvisionnement des marchés nationaux (67).

2.1.1.2.2. *Focus au niveau des Etats-Unis*

La loi sur la sécurité et l'innovation de la FDA :

Aux Etats-Unis, les ruptures de stock de médicaments sont aussi préoccupantes qu'en Europe. Le Congrès américain a mis en place un plan stratégique prioritaire pour répondre à ces pénuries sous la direction de la FDA. Ce plan inclut des outils permettant une notification précoce des pénuries potentielles. Les résultats de ce plan sont significatifs : le nombre de pénuries est passé de 251 en 2011 à seulement 132 en 2023, démontrant l'efficacité des mesures prises (68).

Le plan stratégique de la FDA pour prévenir et atténuer les pénuries des médicaments comprend plusieurs volets, notamment le renforcement de la coordination, de la communication et des processus de décision.

Une task-force multidisciplinaire a élaboré ce plan, soulignant l'importance d'une communication continue entre la FDA, l'industrie pharmaceutique, les professionnels de santé et les patients.

Phase préventive de gestion des pénuries :

Aux Etats-Unis, la FDA a rapidement réagi en octobre 2020, au cœur de la pandémie de Covid-19, en établissant une liste de 226 produits essentiels en seulement trois mois. Cette initiative vise à garantir des quantités suffisantes de ces médicaments pour le pays, bien que les chiffres exacts n'aient pas été rendus publics. La liste est mise à jour en fonction des besoins et de l'évolution de la situation.

La FDA identifie plusieurs domaines clés pour lutter contre les pénuries de médicaments. Elle met en avant des incitations économiques et financières pour encourager l'innovation et l'investissement dans la fabrication de médicaments de qualité. En outre, la promotion de l'historique de qualité des fabricants dans les décisions d'achat est recommandée pour stimuler une amélioration continue. Enfin, l'augmentation des capacités de production et des stocks est cruciale pour garantir un approvisionnement suffisant et prévenir les ruptures de stock (69).

Phase opérationnelle d'atténuation au cas par cas :

La phase opérationnelle d'atténuation est cruciale dans la gestion de pénuries de médicaments par la FDA. Lorsqu'une pénurie est confirmée, la FDA met en œuvre plusieurs mesures pour atténuer ses effets :

- **Evaluation de l'ampleur de la pénurie** : évaluer la gravité de la pénurie et explorer la possibilité que d'autres fabricants augmentent la production.
- **Inspections accélérées** : accélérer l'examen des demandes réglementaires des fabricants pour restaurer ou augmenter la production rapidement.
- **Examen des demandes de nouveaux fabricants** : examiner rapidement les demandes des fabricants souhaitant lancer ou augmenter la production pour combler la pénurie.

- **Approbation temporaire** : approuver temporairement de nouvelles sources de médicaments essentiels pour garantir l'accès des patients aux traitements.
- **Collaboration avec les fabricants** : travailler en étroite collaboration avec les fabricants pour identifier et résoudre les causes de la pénurie.
- **Mesures d'atténuation des risques** : élaborer des mesures pour atténuer les risques associés à des lots de production non conformes aux normes.

Malgré ces mesures, la FDA maintient des normes rigoureuses de sécurité, d'efficacité et de qualité. Son objectif est d'assurer un approvisionnement suffisant en médicaments approuvés pour répondre aux besoins des patients. La FDA utilise des outils réglementaires temporaires pour garantir l'accès aux traitements nécessaires, tout en communiquant régulièrement avec les parties prenantes jusqu'à ce que la pénurie soit résolue (70).

2.1.1.2.3. *Focus au niveau de la Chine :*

Contexte des pénuries de médicaments en Chine :

En 2018, la Chine est devenue le deuxième marché mondial du médicament, avec une population de plus de 1,4 milliard de personnes représentant 8,2 % du marché mondial, juste derrière les Etats-Unis. Pour lutter contre la pénurie des médicaments, le gouvernement chinois a mis en place plusieurs mesures visant à stabiliser l'approvisionnement et à éviter les ruptures, notamment en augmentant la capacité de production locale et en diversifiant les sources d'approvisionnement. Entre 2018 et 2021, la Chine a documenté des pénuries pour 408 médicaments, selon les listes provinciales et nationales (71).

Stratégies et mesures de gestion des pénuries :

La Chine a mis en place un système de gestion des pénuries basé sur des listes nationales et provinciales de médicaments essentiels, notamment avec l'établissement d'une liste de 307 médicaments essentiels pour sécuriser leur accès. En 2018, 51 % des médicaments en pénurie figuraient sur cette liste. Ces listes sont des outils clés pour garantir l'approvisionnement en médicaments essentiels (71).

Depuis 2019, la Chine a adopté une politique d'achat groupé de médicaments pour réduire les coûts et assurer un approvisionnement stable. Cette politique, visant à garantir des parts de marché en échange de prix réduits, a concerné 218 médicaments

jusqu'en juin 2021. Bien que cette approche ait contribué à atténuer certaines pénuries, son impact global reste à évaluer.

Pour gérer les pénuries, la Chine met en place une collaboration étroite entre les autorités de régulation, les fabricants de médicaments et les établissements de santé. La surveillance continue des pénuries et l'évaluation des stocks sont essentielles pour anticiper et répondre rapidement aux pénuries.

Les stratégies mises en place par les autorités nationales sont un élément clé, mais pour une gestion optimale des pénuries, elles doivent s'intégrer dans des solutions plus globales.

2.1.1.3. Défis et recommandations futures

Pour faire face aux pénuries de médicaments, il est nécessaire d'explorer les défis persistants et d'élaborer des recommandations qui favorisent une réponse plus adéquate et collaborative.

- **Collaboration internationale** : créer et suivre une définition centralisée et harmonisée des pénuries de médicaments. Cela permettrait une compréhension commune de la question et faciliterait l'élaboration de solutions politiques adaptées.
- **Harmonisation des systèmes de surveillance** : harmoniser les systèmes nationaux de suivi des pénuries pour améliorer l'échange d'informations et leur interopérabilité. Cela repose sur des comparaisons plus fiables et une meilleure compréhension des causes sous-jacentes, obtenues par la centralisation et l'harmonisation des critères de déclaration.
- **Recherche et innovation** : améliorer le partage d'informations entre les Etats membres et les différents groupes de parties prenantes. Cela permettrait d'affiner et d'évaluer les stratégies de prévention et d'atténuation des pénuries. L'objectif est d'améliorer la qualité et la quantité des données disponibles sur les pénuries et d'identifier les meilleures pratiques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact des politiques nationales et atteindre ces objectifs.

Les pénuries de médicaments sont un problème complexe nécessitant des stratégies multifactorielles. La collaboration et la recherche continue joueront un rôle crucial dans

l'élaboration de solutions durables. Dans le prochain chapitre, nous aborderons la pénurie à l'échelle européenne.

2.1.2. Au niveau européen

L'UE, avec son secteur pharmaceutique robuste et compétitif, représente le deuxième plus grand marché mondial de produits pharmaceutiques, employant directement environ 800 000 personnes. Ce secteur est non seulement un pilier de l'économie mondiale mais joue également un rôle clé dans la promotion de la santé publique.

Dans un contexte géopolitique de plus en plus complexe, deux priorités stratégiques se dessinent pour l'Europe : renforcer son leadership en innovation pharmaceutique et garantir son autonomie dans la production de médicaments, en particulier ceux tombés dans le domaine public. Ces objectifs constituent le socle d'un Critical Medicines Act, essentiel pour sécuriser l'accès aux médicaments vitaux.

Pour garantir un approvisionnement stable en médicaments essentiels, l'Europe doit adopter une politique proactive et ambitieuse. Cela inclut la promotion des investissements dans les capacités de production européennes et l'élaboration d'une stratégie industrielle pharmaceutique adaptée aux défis actuels et futurs.

2.1.2.1. Cadre européen pour la lutte contre les pénuries des médicaments

Au niveau européen, les efforts pour lutter contre les pénuries des médicaments se sont intensifiés grâce à un cadre réglementaire renforcé. Le paquet pharmaceutique de l'UE, présenté le 26 avril 2023, propose un renforcement de la réponse aux défis liés à l'approvisionnement en médicaments.

Propositions du paquet pharmaceutique de l'UE :

La Commission européenne a identifié la lutte contre les ruptures de médicaments comme une priorité de sa nouvelle politique pharmaceutique. Ce paquet pharmaceutique comprend plusieurs réformes visant à moderniser le droit européen

des médicaments à usage humain. Ces réformes permettront aux autorités nationales, aux industriels, aux représentants de la société civile, à la Commission et aux agences de l'UE de collaborer pour développer une action coordonnée contre les pénuries de médicaments. Cela représente une opportunité pour poursuivre l'harmonisation des règles européennes dans le secteur pharmaceutique (72).

Les initiatives clés de cette réforme incluent :

- **Mesure législative** : fournir un soutien structurel à long terme pour sécuriser l'approvisionnement en médicaments critiques.
- **Stratégie commune de stockage** : élaborer, en collaboration avec les Etats membres, une stratégie unifiée pour le stockage des médicaments.
- **Partenariats stratégiques avec des pays tiers** : diversifier la chaîne de production des médicaments critiques en répondant aux besoins locaux, tant au niveau de l'UE qu'à l'échelle mondiale.

Dans le cadre de cette réforme, les titulaires d'AMM devront élaborer un plan de prévention des pénuries pour chaque produit commercialisé. De plus, ils devront notifier toute décision d'arrêt de commercialisation au moins un an à l'avance, tout retrait temporaire de produit six mois à l'avance, et toute perturbation d'approvisionnement, d'une durée supérieure à deux semaines, au moins six mois avant son début.

Renforcement du rôle de l'EMA :

Le règlement européen 2022/123 du 25 janvier 2022 a considérablement renforcé le rôle de l'EMA dans la gestion des pénuries en cas d'événement majeur ou d'urgence de santé publique. Ce renforcement a conduit à la mise en place de plusieurs initiatives et structures pour améliorer la coordination et la réponse aux pénuries de médicaments à l'échelle européenne (73).

Un groupe de travail opérationnel, le Single Point Of Contact Working Party (SPOC WP), a été créé sous l'égide de l'EMA, réunissant des représentants de chaque Etat membre avec pour objectifs de :

- Partager précocement les signaux de tension au niveau européen.
- Evaluer ces signaux à l'échelle communautaire.
- Elaborer des plans d'action coordonnés et complémentaires aux actions nationales.

Le SPOC WP émet des recommandations au Medicines Shortages Steering Group (MSSG) de l'EMA, chargé de proposer des stratégies clés pour lutter contre les pénuries de médicaments. Les recommandations couvrent plusieurs domaines essentiels :

- **Surveillance** : suivre régulièrement les prévisions de demande et les stocks disponibles pour ajuster la production et prévenir les pénuries.
- **Coopération Européenne** : mettre en place une surveillance continue avec des sous-groupes d'experts et collaborer étroitement avec la Commission européenne.
- **Augmentation de l'approvisionnement** : s'engager avec les fabricants pour accroître la capacité de production, identifier des traitements alternatifs, et optimiser les ventes ainsi que le rationnement des stocks.
- **Flexibilités réglementaires** : faciliter les modifications rapides des matières premières, des sites de fabrication, et des emballages, ainsi que les exemptions pour l'étiquetage et l'importation de produits non autorisés.

Le paquet pharmaceutique introduit également de nouvelles définitions, dont celle de la pénurie critique à l'échelle de l'UE. Celle-ci imposerait des obligations supplémentaires aux Etats membres et aux exploitants, notamment la nécessité pour les autorités nationales de signaler toute pénurie critique à l'EMA. En retour, elle identifierait les pénuries nécessitant une coordination européenne et les rapporterait au Groupe de Pilotage des Pénuries de Médicaments (GPPM), qui adopterait des mesures et des recommandations contraignantes pour résoudre ou atténuer ces pénuries à l'échelle de l'Union.

2.1.2.2. Renforcement de la coordination européenne

La nécessité d'une réponse unifiée face aux pénuries de médicaments a conduit l'UE à renforcer sa coordination, en mettant en place une plateforme et une autorité d'action pour assurer une gestion harmonisée et efficace des pénuries à l'échelle de l'Union.

Plateforme Européenne de Suivi des Pénuries (PESP) :

La gestion des pénuries de médicaments relève principalement des Etats membres qui surveillent l'approvisionnement sur leur territoire. Pour renforcer la

capacité de l'EMA à coordonner des réponses efficaces aux pénuries critiques à l'échelle de l'Union, l'UE a lancé la création de la PESP. Cette plateforme, opérationnelle d'ici 2025 sous l'égide de l'EMA, s'appuiera sur les notifications des exploitants, distributeurs, pharmaciens et autorités nationales (74).

La mise en place de la PESP représente un défi considérable pour l'EMA, qui, bien qu'investie de cette mission, n'a pas reçu de ressources humaines supplémentaires pour l'accomplir.

Autorité de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire :

La Commission européenne, en collaboration avec l'EMA, a renforcé ses efforts pour répondre aux pénuries de médicaments par la création de l'Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA) le 16 septembre 2021. En réponse à la crise de la Covid-19, cette autorité vise à améliorer la préparation et la gestion des urgences sanitaires dans l'UE. Dotée d'un budget de 6 milliards d'euros sur six ans, l'HERA s'inspire de la Biomedical Advanced Research & Development Authority (BARDA) des Etats-Unis (23).

L'HERA prévient les pénuries en évaluant les risques, surveillant les médicaments essentiels et recommandant des mesures pour renforcer la robustesse de la chaîne d'approvisionnement. L'autorité facilite également les achats communs entre Etats membres, ce qui renforce le pouvoir de négociation et assure une distribution équitable des médicaments vitaux. En collaboration avec l'EMA et d'autres agences, l'HERA assure une réponse coordonnée aux pénuries de médicaments à l'échelle de l'UE.

Pour améliorer son efficacité, il est crucial d'étendre le mandat de l'HERA, afin de lui permettre d'intervenir de manière proactive, même en dehors des crises majeures. Parmi les mesures proposées figure la possibilité pour l'HERA de procéder à des achats groupés de médicaments en cas de pénuries d'envergure européenne.

2.1.2.3. Sécurisation de l'approvisionnement médicamenteux

La sécurisation de l'approvisionnement des médicaments est une priorité pour l'UE. Cela nécessite la mise en œuvre de mesures d'urgence, l'optimisation des capacités de production et une négociation concertée pour assurer la disponibilité continue des médicaments.

Mesures d'urgence et solidarité volontaire :

À court terme, les Etats membres sont encouragés à utiliser les assouplissements réglementaires existants pour faire face aux pénuries. Ils peuvent notamment recourir à des dérogations pour permettre un accès rapide aux médicaments, par exemple en prolongeant leur durée de conservation ou en autorisant rapidement des médicaments de remplacement.

En octobre 2023, l'EMA a lancé un mécanisme de solidarité volontaire pour soutenir les Etats membres confrontés à des pénuries critiques. Ce dispositif permet aux Etats de signaler leurs besoins en médicaments à d'autres Etats membres, qui peuvent alors indiquer la disponibilité des stocks pouvant être redistribués. Si un Etat est en difficulté et nécessite d'urgence un médicament spécifique, ce mécanisme peut être activé pour coordonner le transfert volontaire de médicaments. Une bonne coordination entre les autorités sanitaires et de protection civile au niveau national est essentielle pour le succès de cette initiative.

Le 12 décembre 2023, la Commission européenne a publié une liste de 216 médicaments critiques, qui sera enrichie en 2024. Dans ce cadre, la Commission, en collaboration avec l'HERA et les acteurs du secteur a évalué les vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement de 11 médicaments critiques. Les résultats ont mis en évidence une dépendance significative aux fournisseurs hors UE, une concentration du marché et des défis liés à la robustesse de la production et à la viabilité économique. Les recommandations issues de cette évaluation incluent l'amélioration de la collecte de données, l'harmonisation des normes et la coopération accrue des parties prenantes (75).

Cette initiative s'accompagnera d'une exigence de partage d'informations au niveau européen pour garantir l'approvisionnement continu de ces médicaments dans tous les Etats membres de l'UE. De plus, la Commission européenne travaillera activement à sécuriser cet approvisionnement, en soutenant notamment la production et l'innovation au sein de l'Europe.

Optimisation des capacités de production :

Maximiser l'utilisation des capacités de production en Europe nécessite plusieurs actions stratégiques. Premièrement, il est essentiel de simplifier le

redéploiement des stocks en harmonisant les réglementations sur le conditionnement et l'étiquetage, tout en promouvant l'utilisation de notices dématérialisées. Actuellement, les différences linguistiques et les normes nationales au sein de l'UE font de l'étiquetage un obstacle aux échanges transfrontaliers. Pour surmonter cet obstacle, il est recommandé d'adopter des Quick Response codes (QR codes) sur les emballages des médicaments destinés aux circuits de distribution hospitaliers, permettant ainsi l'accès à la notice dans toutes les langues de l'UE où le médicament est autorisé. L'introduction d'étiquettes multilingues, rédigées en trois langues, pourrait également faciliter la circulation des médicaments à travers les frontières (6).

Il est également crucial d'autoriser la réorientation de la production vers les médicaments essentiels en cas de pénurie. Les industriels devraient inclure dans leur PGP des capacités de production alternatives, prêtes à être sollicitées en situation de crise. Ces mesures visent à garantir une réponse rapide et efficace face aux tensions d'approvisionnement, tout en renforçant la sécurité des systèmes de santé en Europe.

Par ailleurs, la reconnaissance mutuelle des AMM nationales au sein de l'UE pour les anciens médicaments est cruciale, notamment pour ceux commercialisés avant la création de l'EMA et de la procédure d'AMM centralisée. Ces produits, commercialisés sous différents régimes réglementaires, posent des défis en termes de gestion des autorisations et de coordination entre les pays. Pour résoudre ce problème, il est recommandé que les Etats membres reconnaissent par équivalence les AMM de tous les médicaments critiques anciens. Cela simplifierait l'accès à ces médicaments en cas de besoin urgent, permettant ainsi de mobiliser des capacités de production situées hors des frontières nationales pour prévenir les ruptures d'approvisionnement.

Négociation concertée :

Environ un tiers des ruptures d'approvisionnement sont dues à la concurrence internationale accrue et aux arbitrages défavorables en faveur de pays où les prix sont plus bas. Cette situation est exacerbée par les fluctuations économiques mondiales et les tensions sur les chaînes d'approvisionnement (76). Dans ce contexte, la nécessité de favoriser des approches multi-pays a conduit à l'émergence d'initiatives visant à coordonner les négociations sur les prix des produits pharmaceutiques à l'échelle européenne.

Il est proposé d'explorer des négociations conjointes sur des produits déjà sur le marché mais confrontés à des tensions d'approvisionnement. Pour aller plus loin, une

autre approche pourrait viser des produits tels que les traitements pour les maladies rares ou ceux dont le coût dépasse 20 000 € par patient.

L'objectif de ces initiatives est de trouver des partenaires, potentiellement avec l'aide de l'HERA sous l'égide de la Commission européenne. Ces efforts pourraient s'inspirer de modèles existants, tels que l'initiative Beneluxa (Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, Autriche, Irlande), qui collabore depuis 2015. Il est devenu impératif d'assurer des conditions économiques favorables pour l'approvisionnement des marchés concernés (6).

Face aux pénuries de médicaments, l'Europe ne se contente pas de mesures d'urgence pour garantir l'approvisionnement immédiat, elle élabore également une stratégie à long terme pour établir une production durable et stable.

2.1.2.4. Stratégies pour une production européenne durable

Pour relever les défis actuels, l'Europe doit élaborer une stratégie axée sur le développement durable de sa production pharmaceutique. Cette approche doit intégrer l'innovation sectorielle, diversifier les chaînes d'approvisionnement et promouvoir la production locale. Les aides publiques doivent également être conditionnées pour encourager la relocalisation et soutenir des projets ciblés.

L'innovation dans l'industrie pharmaceutique :

L'innovation est un pilier essentiel de l'industrie pharmaceutique, permettant des avancées médicales cruciales et la découverte de nouveaux traitements. Cependant, le paysage mondial de la R&D dans ce domaine montre des disparités notables. Les dépenses de R&D sont largement concentrées dans les pays de l'OCDE, avec les Etats-Unis en tête, représentant environ deux tiers des dépenses totales de l'OCDE. En 2019, la Chine a émergé comme un acteur majeur dans le domaine de la R&D pharmaceutique, surpassant tous les pays de l'OCDE sauf les Etats-Unis, illustrant son importance croissante dans la recherche pharmaceutique mondiale.

En revanche, certains pays, comme la France, montrent un investissement relativement faible dans ce domaine. En 2018, seulement 6,6 % de la valeur ajoutée brute de l'industrie pharmaceutique française était consacrée à la R&D, contre 13,3 %

pour la moyenne des pays de l'OCDE, soulignant un potentiel d'amélioration significatif (77).

Le déficit d'innovation dans l'industrie pharmaceutique européenne peut entraîner des conséquences graves, notamment un risque accru de tensions d'approvisionnement. Le manque de développement de nouveaux produits sur le sol européen pourrait compromettre la disponibilité des médicaments essentiels, menaçant la capacité des systèmes de santé à répondre efficacement aux besoins des patients, surtout en cas de maladies graves ou émergentes.

Pour remédier à cela, il est crucial de stimuler l'innovation en Europe, ce qui nécessite un investissement accru dans la R&D ainsi que des politiques incitatives pour encourager l'innovation et soutenir le développement des entreprises pharmaceutiques.

L'essor de la numérisation dans l'industrie, notamment avec l'intelligence artificielle, la robotique et le traitement des mégadonnées, est essentiel pour moderniser le secteur pharmaceutique européen. La transition écologique, également cruciale, requiert des compétences en chimie verte, ingénierie durable, évaluation du cycle de vie, approvisionnement durable et gestion de l'énergie. Le pacte pour les compétences vise à combler ces lacunes en impliquant activement l'industrie et les acteurs de l'éducation et de la formation. Actuellement, l'industrie pharmaceutique européenne investit dans le digital 4.0 et l'intelligence artificielle pour améliorer la maintenance, réduire les délais et optimiser la performance des contrôles, consolidant ainsi les processus de fabrication.

L'UE soutient déjà financièrement ce secteur, avec environ 8,2 milliards d'euros dédiés à la recherche pharmaceutique dans le cadre d'Horizon Europe. Plus de 180 millions d'euros sont alloués aux essais cliniques et à la recherche sur de nouveaux antimicrobiens, antiviraux ou vaccins, essentiels en cas de nouvelle pandémie. L'initiative pour la santé innovante, dotée de 2,4 milliards d'euros pour 2021-2027, vise à transformer la recherche en avantages concrets pour les patients et la société (77). Le développement et la production de médicaments bénéficient également du soutien du Fonds européen de développement régional, avec plus de 200 millions d'euros destinés à la recherche, à la montée en compétences, aux investissements dans les actifs immatériels, à la transition écologique des processus de production et aux infrastructures. Environ 100 millions d'euros du programme EU4Health sont consacrés au développement de technologies innovantes et à des médicaments critiques, y

compris les antibiotiques, ainsi qu'au financement des stocks médicaux dans le cadre du mécanisme de protection civile de l'Union (6).

Ces initiatives visent à stimuler les investissements dans des technologies critiques en Europe, pour promouvoir l'innovation et réduire ou prévenir les dépendances stratégiques de l'Union. Il est suggéré de viser une capacité de production de 60 % des volumes consommés en Europe pour ces médicaments, tout en évitant une concentration géographique excessive. Cela implique de cartographier les chaînes d'approvisionnement des médicaments, de faciliter leur production en Europe, et de mettre en place des mécanismes favorisant cette implantation.

Pour que l'innovation bénéficie à l'ensemble du secteur pharmaceutique, elle doit être soutenue tout au long du cycle de vie des produits. Les opérateurs européens doivent tirer parti de cette stratégie pour sécuriser la production en Europe, au bénéfice des patients européens.

Diversification des chaînes d'approvisionnement :

La diversification des chaînes d'approvisionnement est cruciale pour atténuer les vulnérabilités liées à des dépendances excessives. L'UE bénéficie de 42 accords commerciaux préférentiels avec 74 partenaires et participe activement à des forums internationaux tels que le G20, le G7, et l'OMC pour renforcer ces efforts. Des négociations bilatérales sont en cours avec l'Inde pour un accord de libre-échange, tandis que des dialogues sont menés avec la Chine et l'Amérique latine pour aborder les questions d'approvisionnement en médicaments (74).

La Commission européenne cherche à établir des partenariats stratégiques avec des pays tiers pour la production de médicaments critiques et de principes actifs. Ces partenariats incluront des engagements concrets, des actions de surveillance ainsi que des mesures pour minimiser les impacts environnementaux, sociaux et juridiques en fonction des besoins des partenaires.

Favoriser les productions européennes durables :

L'Europe doit transformer sa législation en atout stratégique. L'innovation dans le secteur pharmaceutique, notamment avec les biomédicaments, s'appuiera largement sur des technologies plus propres. La France et l'Europe disposent de

solides avantages pour se positionner comme leaders dans la production durable de médicaments.

Pour ce faire, il est essentiel d'améliorer l'intégration de ces enjeux dans la législation et la pratique. Cela passe par le développement de labels d'excellence pour les producteurs, l'élaboration de standards internationaux et de référentiels communs, et l'inclusion de la performance environnementale et sociale des producteurs parmi les critères de fixation des prix des médicaments. De plus, il est crucial de renforcer la valorisation de ces critères dans les appels d'offres des marchés publics.

Les récentes évolutions, qui visent à sécuriser l'approvisionnement en fixant les prix de remboursement des médicaments, doivent être consolidées et appliquées sans hésitation pour encourager la production locale (74).

Conditionner les aides publiques :

Les aides publiques jouent un rôle crucial dans l'optimisation des capacités de production pharmaceutique. En France, par exemple, le secteur pharmaceutique est l'un des principaux bénéficiaires du Crédit d'Impôt Recherche (CIR), représentant environ 10 % du montant total, soit 710 millions d'euros. Ce dispositif constitue une source d'attractivité significative pour l'industrie. En 2015, le CIR représentait environ 19 % de l'impôt dû par les entreprises pharmaceutiques, chiffre qui est passé à 34 % en 2021.

Cependant, des enquêtes menées par la direction générale des finances publiques révèlent que ces dispositifs d'aide sont souvent décevants, voire inadaptés. Malgré ces investissements substantiels, les résultats en termes de production locale et de prévention des délocalisations se révèlent insuffisants. Les capacités de production n'ont pas été optimisées, et la fabrication de médicaments innovants n'a pas été solidement ancrée sur les territoires (6).

Face à ces constats, il est recommandé de réorienter les aides publiques vers la production de médicaments essentiels, plutôt que de les concentrer uniquement sur l'innovation. Pour améliorer l'efficacité de ces aides et éviter les effets d'aubaine, il est crucial de les conditionner à des engagements clairs et contraignants, garantissant la pérennité de la production sur le territoire. Les conditions pourraient inclure :

- **Engagements sur le dépôt de brevets** : les entreprises bénéficiant d'aides publiques doivent s'engager à déposer les brevets des innovations issues de la recherche financée par ces aides sur le territoire.
- **Clauses de non-délocalisation** : les entreprises doivent s'engager à maintenir leurs activités de production sur le territoire pour une durée déterminée, garantissant ainsi la pérennité de l'emploi et des investissements.
- **Garantie d'approvisionnement** : en cas de tensions sur le marché, les entreprises aidées doivent garantir l'approvisionnement sur le territoire.
- **Utilisation d'outils financiers assurant un retour sur investissement** : les aides pourraient être conditionnées à des avances remboursables ou à l'entrée de l'Etat au capital des entreprises bénéficiaires, assurant ainsi un retour sur investissement pour l'Etat. Par exemple, en France, l'entreprise Seqens a pu bénéficier d'un soutien comprenant une avance remboursable de 40 millions d'euros, une subvention de 58 millions d'euros, et une prise de participation de Bpifrance au capital de l'entreprise (78).

En conditionnant les aides publiques à des engagements stricts, l'Europe peut optimiser ses capacités de production pharmaceutique, prévenir les délocalisations, et garantir un approvisionnement continu en médicaments essentiels. Cette approche permettrait non seulement de maximiser l'impact des investissements publics, mais aussi de renforcer la souveraineté industrielle de l'Europe.

Relocalisation pharmaceutique :

L'UE, avec près de 450 millions d'habitants, constitue un vaste marché pour les médicaments. Cependant, selon l'EMA, 80 % des substances pharmaceutiques actives utilisées dans les médicaments européens, ainsi que 40 % des médicaments finis vendus en Europe, sont fabriqués en dehors de l'Union. Cette dépendance croissante à l'égard des importations expose l'UE à des risques de pénuries en cas de crise internationale ou de hausse soudaine de la demande, qui pourrait pousser les producteurs à privilégier leurs marchés nationaux (79).

Bien qu'aucun pays ne puisse produire à lui seul tous les médicaments nécessaires à sa population, une internationalisation à l'échelle de l'Europe pourrait réduire les risques en diversifiant les sources d'approvisionnement. Pour cela, les gouvernements européens doivent adopter une politique de réindustrialisation ciblée afin de contrer les délocalisations dans le secteur pharmaceutique. Avec un marché de cette

envergure, l'UE dispose d'un potentiel suffisant pour justifier de nouveaux investissements, ce qui pourrait non seulement générer des revenus et des emplois, mais aussi garantir l'indépendance à long terme de l'Europe en matière de médicaments essentiels.

Un premier pas pour y parvenir est de dresser un inventaire précis des sites de production pharmaceutique en Europe, en accordant une attention particulière aux installations les plus touchées par les pénuries, capables de produire des formes injectables et des formulations contenant des substances hautement sensibles ou potentiellement toxiques, telles que les médicaments anticancéreux et anti-infectieux. Une surveillance continue de cette industrie est nécessaire pour anticiper et prévenir toute diminution de ses capacités de production.

Pour concrétiser cette stratégie, la mise en commun de moyens des Etats membres est cruciale. Le Projet Important d'Intérêt Européen Commun (PIIEC) Santé, lancé en mars 2022 par seize Etats membres, dont la France, représente l'outil le plus prometteur pour atteindre cet objectif. Ce projet se concentre sur le développement de technologies et de procédés de production innovants et plus écologiques, en vue de la fabrication de médicaments. Il met également l'accent sur l'innovation dans des domaines stratégiques, tels que la lutte contre la résistance aux antibiotiques, le développement de traitements pour les maladies rares, et la préparation aux futures pandémies. Ces initiatives visent non seulement à renforcer la capacité de production de médicaments au sein de l'UE, mais aussi à positionner l'Europe comme un leader mondial en matière d'innovation pharmaceutique (80).

Dans ce contexte, par exemple, la France a annoncé un investissement de 1,3 milliard d'euros à travers le programme France 2030 pour soutenir des projets réalisés dans le cadre du PIIEC. Cette contribution financière reflète l'engagement de la France à promouvoir la relocalisation de la production de médicaments et à renforcer la souveraineté sanitaire européenne.

La collaboration entre les Etats membres, soutenue par des investissements stratégiques et une coordination renforcée, est essentielle pour relever les défis sanitaires actuels et futurs. Après avoir analysé les efforts mondiaux et européens visant à sécuriser la production et l'approvisionnement en médicaments, il est pertinent de se concentrer sur les stratégies spécifiques mises en œuvre par la France pour combattre les pénuries de médicaments.

2.2. APPLICABILITE EN FRANCE

Adapter les stratégies aux spécificités nationales est essentiel pour garantir leur efficacité. En examinant les défis propres à la France et les solutions avancées par les professionnels, il est possible de déterminer comment ces initiatives peuvent être intégrées efficacement dans le contexte français.

2.2.1. Evaluation des défis spécifiques à la France

L'analyse des défis spécifiques à la France révèle les principaux obstacles à la sécurisation de l'approvisionnement des médicaments. En examinant la complexité réglementaire, les perspectives d'évolution et les risques de pénurie, cette section offre une évaluation approfondie des enjeux actuels.

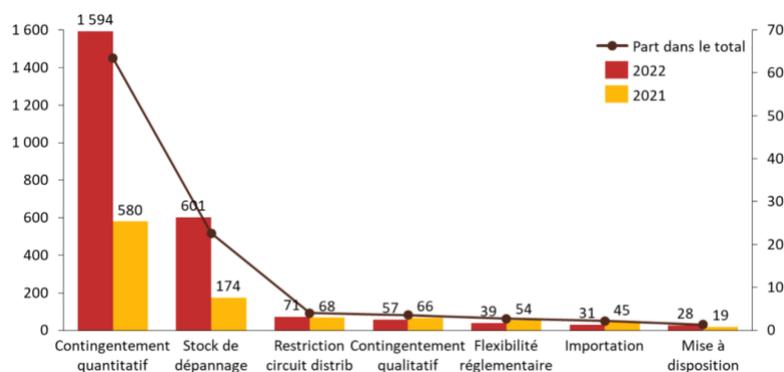


Figure 18 : Mesures prises par l'ANSM en cas de rupture ou risque de rupture avéré (2021-2022) (6)

En 2022, entre 30 % et 40 % des signalements de risques de rupture ont nécessité l'intervention de l'ANSM pour assurer l'approvisionnement des patients. Parmi les mesures prises, on compte 1 594 contingentements quantitatifs, 601 mises en place de stocks de dépannage, 71 restrictions du circuit de distribution et 57 contingentements qualitatifs (6). En 2021, les actions menées par l'ANSM et les industriels ont permis d'éviter la rupture de stock dans 76 % des cas de tensions observés (81).

Des mesures exceptionnelles ont été prises par les autorités pour des médicaments à forte demande, comme le paracétamol, qui a été contingenté depuis juillet 2022. Les ventes à l'exportation ont été suspendues jusqu'à ce que le médicament soit de nouveau disponible en quantité suffisante, assurant ainsi un approvisionnement continu sur le marché national. Face à une pénurie de formes pédiatriques d'amoxicilline, 40 pharmacies d'officine et 7 pharmacies hospitalières ont été autorisées par les ARS à fabriquer une préparation magistrale adaptée aux enfants de moins de 12 ans (79).

Ces actions illustrent les défis auxquels la France est confrontée en matière d'approvisionnement en médicaments et soulignent la nécessité de coordonner les actions et de légiférer de manière appropriée pour garantir un accès adéquat aux médicaments essentiels.

2.2.1.1. Défis et perspectives

L'évaluation des défis spécifiques à la France nécessite une compréhension approfondie des obstacles réglementaires, économiques et structurels qui entravent l'industrie pharmaceutique. Il est crucial d'examiner ces défis tout en envisageant des perspectives pour les surmonter.

2.2.1.1.1. Complexité réglementaire

Attention aux PME, startups et investisseurs :

Les PME et startups françaises, dont plus de la moitié comptent moins de 50 salariés, font face à une complexité réglementaire croissante, qu'elles soient engagées dans le développement de produits matures ou innovants. Cette situation freine leur croissance et leur capacité d'innovation.

Par ailleurs, l'imprévisibilité des politiques publiques constitue un obstacle majeur pour les investisseurs, en particulier ceux qui soutiennent des entreprises à fort potentiel innovant. Cette incertitude dissuade souvent les investissements nécessaires à l'essor des nouvelles technologies et des solutions de santé.

Les procédures d'accès au marché pour les produits de santé, perçues comme excessivement complexes, nécessitent une réforme en profondeur. Une telle révision

est indispensable pour répondre aux exigences contemporaines et pour renforcer la compétitivité de la France dans le secteur de la santé.

Défis de la planification pharmaceutique :

Le processus de fabrication pharmaceutique est sujet à des ajustements fréquents ce qui nécessite une planification rigoureuse, à travers des procédures telles que le CC ou le CAPA. Ces ajustements visent à optimiser la production, à répondre aux exigences réglementaires et à résoudre des problèmes logistiques. Toutefois, des imprévus, comme le remplacement soudain de fournisseurs en cas de rupture d'approvisionnement, peuvent entraîner des retards significatifs, notamment lorsqu'une variation d'AMM doit être approuvée par les agences de santé, particulièrement lorsque plusieurs approbations sont nécessaires pour un médicament distribué dans plusieurs pays.

Les délais d'examen réglementaire, variant de 2 à 30 mois, sont souvent imprévisibles. Par exemple, des études ont montré que chaque modification réglementaire pour les vaccins peut potentiellement exposer jusqu'à 50 % de la population mondiale à un risque de rupture de stock (11). Ces contraintes découragent parfois les entreprises de moderniser leurs procédés en raison des lourdeurs administratives et des coûts élevés de mise à jour des dossiers réglementaires, surtout pour les produits vieillissants.

Les défis de la qualité pharmaceutique :

Les facteurs techniques et qualitatifs dans le domaine pharmaceutique sont soumis à des pressions croissantes en raison de la mondialisation. Les délocalisations vers des régions à moindres coûts, les restructurations permanentes, les transferts industriels fréquents, la spécialisation des sites de production, ainsi que la fragmentation de la chaîne d'approvisionnement ont révélé la vulnérabilité des systèmes qualité existants. Ces mutations nécessitent une transformation continue, avec les autorités adoptant une approche pragmatique en matière de flexibilité réglementaire.

Un exemple notable est celui de la FDA, qui a temporairement autorisé la distribution de médicaments essentiels malgré des défauts de qualité. Lorsqu'elle a découvert la présence de particules dans un médicament injectable vital, susceptible de provoquer

une pénurie. La FDA a permis la distribution en conditionnant cette mesure à l'utilisation d'un filtre lors de l'administration et en collaborant avec le fabricant pour résoudre la cause sous-jacente du problème. Toutefois, aucune tolérance n'est accordée dans les situations impliquant un risque direct pour les patients, comme une contamination microbienne ou fongique (69).

Il est essentiel de promouvoir une culture de coopération en analysant les risques de manière pragmatique tout en maintenant des normes élevées de sécurité et de qualité pour les médicaments essentiels. Les autorités, telles que la FDA avec son approche flexible, et l'EMA, avec ses directives sur les inspections pharmaceutiques, mettent en avant l'importance d'une atmosphère constructive lors de ces contrôles. Les inspecteurs doivent non seulement identifier les erreurs, mais aussi encourager la résolution proactive des problèmes (82).

En France, cependant, des défis persistent, notamment concernant les inspections menées par l'ANSM, où les entreprises signalent un manque de dialogue et des tensions pendant ces contrôles.

2.2.1.1.2. Actions et perspectives d'évolutions

Renforcement des responsabilités dans la gestion des pénuries :

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 de l'accès des patients aux médicaments, au niveau national, surtout pour ceux ne disposant pas d'alternatives thérapeutiques ou dont l'indisponibilité pourrait entraîner un risque de santé publique. Cet accompagnement des laboratoires exploitants dans la gestion de ces difficultés se traduit notamment par des mesures telles que le contingentement des stocks et l'importation de médicaments provenant en priorité de pays de l'UE.

Depuis les années 2010, la France a mis en place des mesures visant à renforcer la responsabilité des exploitants dans la prévention, la déclaration et la gestion des pénuries de médicaments. Parmi ces mesures, on trouve l'établissement de PGP, l'obligation pour les exploitants de MITM de déclarer ces événements dès qu'ils en ont connaissance, ainsi que la constitution de stocks de sécurité couvrant deux mois de besoins pour l'ensemble des MITM. En parallèle, des obligations de service public ont été définies pour les grossistes-répartiteurs, les obligeant à maintenir un assortiment large et des quantités suffisantes de médicaments pour répondre, à tout moment, à deux semaines de consommation habituelle.

L'ANSM exige que chaque PGP soit proportionné au risque considéré, en tenant compte notamment de la part de marché de la spécialité concernée. Déposés annuellement en décembre, ces plans doivent inclure une description générale des spécialités concernées, une évaluation des risques, les mesures de prévention envisagées, ainsi que les procédures de gestion en cas de rupture de stock.

Cependant, la qualité des PGP et la constitution des stocks de sécurité soumis à l'ANSM présentent une grande variabilité et ne sont pas uniformément appliquées. Ces obligations rencontrent des défis majeurs en termes d'application et de contrôle.

Pénuries persistantes et action de l'ANSM :

Les pénuries d'antibiotiques persistent en France, malgré les efforts déployés pour les résoudre. L'action de l'ANSM semble se concentrer davantage sur la détection et la gestion des ruptures déjà en cours, plutôt que sur la prévention de ces situations.

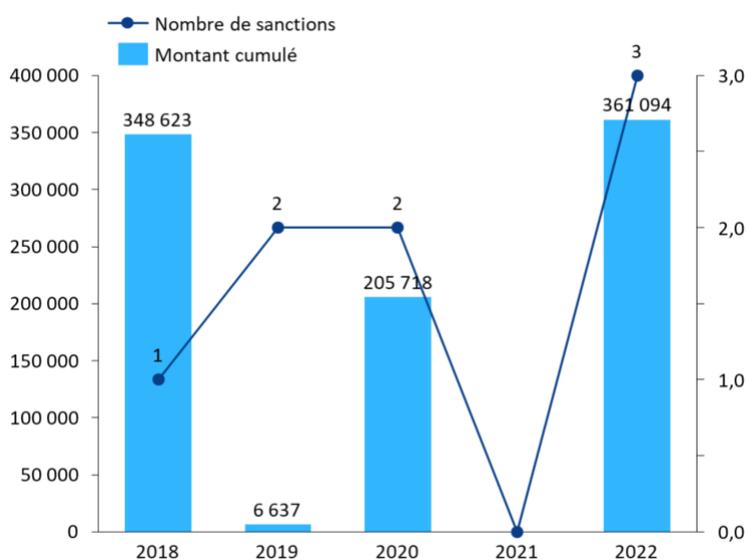


Figure 19 : Nombre et montant des sanctions financières prononcées par l'ANSM (2018-2022) (83)

Les pouvoirs de sanction accordés à l'ANSM semblent être sous-utilisés. Entre 2018 et 2022, seules huit sanctions financières ont été prononcées, pour un montant total de 922 000 €. Toutes ces sanctions ont concerné des défauts de notification à l'ANSM concernant les ruptures de stock de MITM. En revanche, d'autres manquements, tels

que l'élaboration et l'exhaustivité des PGP ou la constitution de stocks de sécurité n'ont pas été sanctionnés (83).

L'efficacité d'un système d'obligations repose sur la réalité des inspections et des sanctions qui l'accompagnent. Il est recommandé d'orienter le programme d'inspection de l'ANSM en fonction du risque de rupture des médicaments. Ainsi, le risque de pénurie serait intégré directement dans les critères de déclenchement des inspections et de délivrance des certificats de conformité. Cependant, ce renforcement est entravé par un manque de ressources humaines, 14 équivalents temps plein dans le pôle Défauts Qualité et ruptures de stock de médicaments, ainsi que par l'absence d'outils informatiques performants pour améliorer la détection et la gestion des ruptures. Cela explique le faible nombre de sanctions prononcées et les montants modestes perçus, malgré une situation de pénurie de plus en plus préoccupante.

Perspectives d'amélioration :

La réglementation joue un rôle crucial dans l'application des obligations des exploitants. L'ANSM peut prononcer des sanctions financières, assorties d'une astreinte journalière pouvant atteindre 2 500 € par jour. Le montant total de la sanction est plafonné à 30 % du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos pour le produit ou groupe de produits concerné, dans la limite d'un million d'euros (84), ces sanctions sont publiées sur le site internet de l'ANSM pour une durée d'un mois (85).

Afin de renforcer l'effet dissuasif des sanctions, il serait pertinent d'allonger la durée de publication des décisions de sanction. Actuellement limitée à un mois, cette durée devrait être étendue pour accroître la pression sur les laboratoires non conformes et sensibiliser davantage les parties prenantes.

Les sanctions actuelles sont souvent peu dissuasives et parfois contre-productives. Les laboratoires, souvent des multinationales peuvent préférer payer des pénalités plutôt que de constituer des stocks pour le marché français, jugé relativement petit. Par ailleurs, ces sanctions peuvent inciter les fabricants de génériques, aux marges déjà faibles, à abandonner certains produits. Une action coordonnée au niveau européen pourrait donc être plus efficace pour inciter les laboratoires à se conformer aux obligations.

Face à ces défis persistants, il est impératif de repenser les stratégies et les moyens mis en œuvre pour anticiper et prévenir les pénuries de médicaments en France. L'ANSM doit être en mesure de demander, à tout moment, un état exhaustif des stocks

pour l'ensemble des médicaments, et exiger, dans certaines situations, une transmission régulière de ces informations pour une surveillance renforcée. L'ANSM devrait également avoir le pouvoir d'ordonner aux laboratoires de prendre toutes les mesures nécessaires pour réduire et gérer les risques de tension d'approvisionnement.

2.2.1.1.3. *Mieux anticiper les risques de pénurie*

Des événements exceptionnels :

Les événements exceptionnels, tels que les pandémies ou les crises sanitaires majeures, mettent en lumière les failles dans la gestion des situations épidémiques comme l'a démontrée la crise de la Covid-19. En réponse, l'ANSM a instauré en 2023 des plans pour sécuriser l'approvisionnement en produits de santé durant des périodes critiques.

Ces plans se décomposent en plusieurs phases :

- **Phase d'anticipation** : cette phase, qui se déroule dans les mois précédant l'activation du plan, identifie les actions préventives nécessaires pour éviter les tensions d'approvisionnement.
- **Phase de veille saisonnière** : dès que les indicateurs épidémiologiques signalent l'arrivée d'épidémies, cette phase permet de détecter les premiers signaux et de mettre en œuvre rapidement les mesures de gestion appropriées.
- **Phase de gestion active** : si la crise est avérée, des mesures graduées, telles que l'équivalence thérapeutique ou l'arrêt du circuit de vente directe sont activées pour résoudre rapidement les tensions d'approvisionnement.

À l'instar du Plan Blanc, ces mesures exceptionnelles, définies par arrêté ministériel, peuvent inclure l'application de dispositifs d'épargne des médicaments comme l'utilisation systématique de Tests Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) pour les antibiotiques en pénurie ou la mise en place de la dispensation à l'unité obligatoire. En cas de besoin extrême, le plan prévoit également la production hors-spécialité, notamment via les Préparations Hospitalières Spéciales (PHS) et les Préparations Officinales Spéciales (POS). Une fois les indicateurs stabilisés, la levée de ces mesures est décidée par le ministre lors d'une réunion de sécurité sanitaire.

La feuille de route 2024-2027 vise à inscrire les principales mesures législatives du Plan Blanc dans la LFSS 2024 (86). Pour assurer leur efficacité, ces plans doivent être

élaborés en concertation avec les associations de patients, les professionnels de santé et tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement.

Il est impératif de renforcer les mécanismes de surveillance et d'alerte précoce pour détecter rapidement les signes avant-coureurs de pénurie et agir de manière préventive, garantissant ainsi un approvisionnement stable en médicaments essentiels.

2.2.1.1.4. Amélioration de la hiérarchisation des risques de pénurie

La liste de l'OMS :

En France, environ 14 500 spécialités pharmaceutiques sont commercialisées, basées sur 2 665 principes actifs (81). Depuis 1977, l'OMS publie une liste modèle de médicaments essentiels, révisée tous les deux ans. La dernière révision de 2021 identifie 479 médicaments essentiels couvrant l'ensemble des quatorze groupes de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) (87).

L'approche de l'ANSM en France :

En 2008, à la demande du délégué interministériel à la grippe aviaire, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), devenue l'ANSM en 2011, a établi une liste de médicaments essentiels pour répondre aux besoins en cas de pandémie grippale. Mise à jour en 2013, en s'appuyant sur les recommandations de l'OMS, elle couvrait près de 250 pathologies réparties sur 19 spécialités médicales et médico-techniques (23). Cependant, avec l'émergence des MITM, cette liste n'est plus actualisée ni utilisée.

MITM :

Il n'existe pas de liste officielle des MITM, mais la classification se base sur la nomenclature ATC. Un arrêté du 27 juillet 2016 fixe les 14 classes thérapeutiques contenant des MITM (88). Chaque fabricant est chargé de qualifier ses produits en fonction de cette liste. Les déclarations annuelles faites à l'ANSM comprennent la qualification MITM des produits. Toutefois, la large portée de cette classification, incluant environ 6 000 médicaments (72) peut compliquer la gestion des pénuries, en rendant difficile l'identification des produits les plus essentiels. Pour pallier ces limites, l'ANSM met en œuvre des mesures visant à renforcer la transparence et la régulation

des MITM avec la publication prévue de la liste des MITM déclarés par les industriels fin 2024.

Nouvelles listes : médicaments essentiels et stratégiques :

Pour une gestion plus ciblée des pénuries, le gouvernement a introduit des listes spécifiques, telles que les médicaments essentiels et les Médicaments Stratégiques sur les plans Industriel et Sanitaire (MSIS). Ces listes, moins étendues que celle des MITM, se concentrent sur les produits pharmaceutiques les plus indispensables pour traiter des situations mettant en jeu le pronostic vital à court terme, ainsi que des crises sanitaires.

La liste des médicaments essentiels, publiée le 13 juin 2023, comprend 454 médicaments (5). Elle est le fruit des travaux menés sous l'égide de la Société française d'anesthésie-réanimation, en coordination avec la Direction Générale de la Santé (DGS), et avec le soutien de la Société française de pharmacie clinique ainsi que d'autres associations. Elaborée par organe, elle tient compte de divers critères de criticité des molécules, incluant l'urgence des pathologies traitées, la disponibilité de substituts, le nombre de producteurs d'API, la localisation des sites de production et la fréquence des ruptures de stock. Elle garantit au moins une spécialité pour chaque classe de médicaments et pathologie donnée afin d'assurer un soin de qualité. La liste sera réactualisée chaque année et publiée en début d'année.

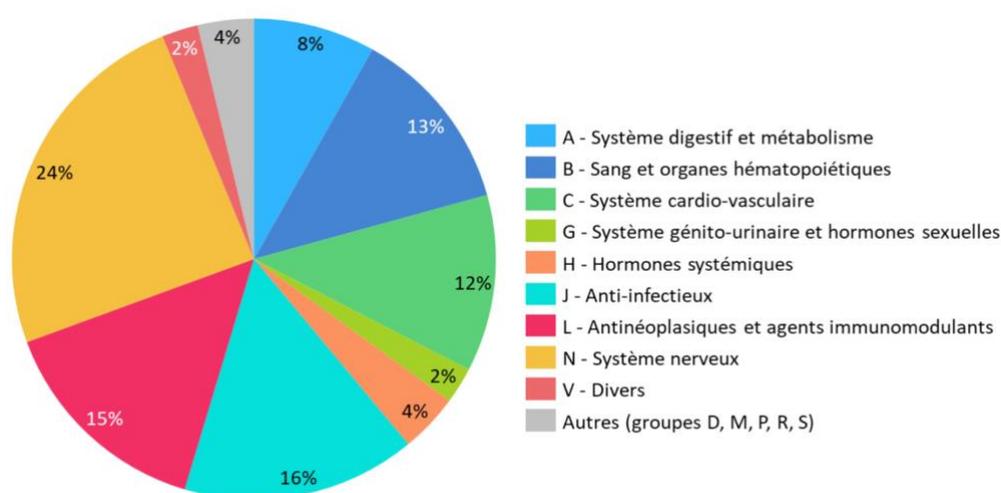


Figure 20 : Répartition des 454 médicaments essentiels par groupes principaux ATC (2023) (6)

Cette liste comprend 50 % de médicaments ayant connu des ruptures d'approvisionnement ces deux dernières années. Ces médicaments sont principalement regroupés dans trois classes ATC : système nerveux, anti-infectieux, et antinéoplasiques, et agents immunomodulants, qui comptent 55 % du total. En revanche, les médicaments du système cardiovasculaire, qui représentaient 29 % des ruptures déclarées en 2022, ne représentent que 12 % des médicaments essentiels listés (6).

La taille de cette liste et le nombre de spécialités couvertes doivent rester compatibles avec l'objectif de concentration des efforts sur un nombre restreint de médicaments. Le ministère de la Santé a donc annoncé des travaux spécifiques pour garantir leur disponibilité, notamment à travers un suivi renforcé des capacités d'approvisionnement, l'analyse des pratiques de prescription et la relocalisation des outils de production (86).

La complexité de ces défis souligne l'importance de renforcer l'information dans la gestion des pénuries qui est un enjeu central et sera approfondi dans la suite du texte.

2.2.1.2. Garantir la qualité des informations et la fluidité des échanges

La gestion des pénuries de médicaments repose sur la qualité des informations et la fluidité des échanges entre les acteurs de la chaîne pharmaceutique. Il est donc crucial d'explorer les outils et mécanismes qui renforcent ces dimensions. L'ANSM s'appuie sur divers systèmes d'information et sur les données fournies par les industriels pour détecter précocement les tensions d'approvisionnement. Elle analyse les déclarations de ruptures, les stocks disponibles et les ventes pour estimer les besoins futurs. L'ANSM peut également consulter les données de stocks des officines et des grossistes-répartiteurs. Cependant, ces plateformes souffrent souvent d'un manque d'interopérabilité et de qualité des données, ce qui complique la gestion globale des stocks. En complément, l'ANSM surveille les retours du terrain provenant des professionnels de santé et des patients afin d'objectiver les signalements. Des instances telles que les comités scientifiques et les réseaux de vigilance jouent un rôle clé dans la détection des tensions. En cas de tensions avérées, l'ANSM organise des réunions avec les professionnels de santé et les associations de patients pour aborder ces problèmes de manière concertée.

2.2.1.2.1. *Gestion des pénuries : outils numériques pour les acteurs de la santé*

Trustmed et TRACStocks : outils numériques de l'ANSM :

Pour renforcer la gestion des tensions et des ruptures d'approvisionnement, l'ANSM a récemment adopté plusieurs outils numériques.

Trustmed, lancée en mai 2021, est une plateforme dédiée à la déclaration des ruptures ou des risques de ruptures de stock des MITM. Cette application remplace l'ancien formulaire de déclaration utilisé par les industriels, avec pour objectifs de standardiser, fiabiliser, et centraliser les informations au sein des bases de données de l'ANSM, permettant un traitement systématique et rapide des situations de rupture (81).

En parallèle, l'ANSM s'appuie sur l'outil TRACStocks. Déployé en décembre 2020, TRACStocks, développé par le LEEM, le GEMME et les Laboratoires des Médicaments d'Importation parallèle (LEMI), offre une vue d'ensemble des stocks disponibles dans les différents laboratoires. Il facilite ainsi la vérification de la durée de couverture des besoins et la détection précoce des ruptures (81). Les laboratoires y renseignent les informations relatives aux tensions ou ruptures, telles que les données de stock disponibles et l'évolution de la demande pour les MITM. Les données agrégées sont mises à la disposition exclusive des autorités publiques, dont l'ANSM, permettant la création de tableaux de suivi périodiques sur l'évolution des stocks consolidés.

Cependant, l'ANSM a souligné le manque de recul sur l'efficacité de ce dispositif récent, rendant difficile l'évaluation de son impact à ce stade. En complément, l'ANSM continue d'exploiter ses propres bases de données, alimentées par les formulaires soumis par les entreprises et les extractions, souvent sous forme de fichiers Excel, issues notamment des données des Etats Des Lieux (EDL) et des PGP imposées par la réglementation.

Outils de gestion numérique dans le secteur hospitalier :

Les centrales d'achat et les groupements hospitaliers utilisent divers outils de gestion et de suivi des stocks pour améliorer la traçabilité des stocks et des flux. Parmi ces outils :

- **HERMES Rupture d'Union des Hôpitaux pour les Achats (UniHA) :** ce système améliore la transmission et la lisibilité des informations sur les ruptures

d'approvisionnement. Il envoie des notifications personnalisées et harmonise les données relatives aux ruptures pour les adhérents d'UniHA. Les utilisateurs peuvent accéder directement aux documents associés aux ruptures et obtenir une vue d'ensemble des ruptures en cours ainsi que des propositions de substitutions.

- **Systems, Applications, and Products in data processing (SAP)** : un système d'Enterprise Resource Planning (ERP) utilisé par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) et d'autres établissements. Bien qu'efficace pour la gestion des stocks de divers produits, y compris les médicaments et dispositifs médicaux, il n'assure pas nécessairement une maîtrise complète de la qualité des approvisionnements.
- **HOSPISTOCK** : solution métier développée par MaPUI pour le partage d'informations sur les difficultés d'approvisionnement. Elle permet aux industriels pharmaceutiques de publier des informations sur les tensions d'approvisionnement et les ruptures de stock sous un format standardisé. Les groupements d'achats et leurs PUI adhérentes peuvent accéder à ces informations via un tableau de bord partagé, adapté à leurs besoins, et bénéficient de mises à jour en temps réel.

Ces outils facilitent le suivi des stocks et des flux, permettant aux professionnels de mieux gérer les difficultés d'approvisionnement et favorisant une communication plus fluide entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement.

Amélioration des processus de gestion des ruptures :

Les solutions actuelles de gestion des ruptures présentent plusieurs axes d'amélioration :

- **Absence d'envoi automatisé** : la plateforme de télédéclaration ne permet pas l'envoi automatisé des données.
- **Retards dans la réception des données** : les informations sont reçues avec un délai non maîtrisé.
- **Inadéquation des formats de collecte** : l'utilisation de fichiers Excel ne permet pas l'agilité nécessaire pour adapter les données collectées, notamment avec les nouvelles perspectives européennes.
- **Saisie manuelle** : l'intégration des données envoyées dans le fichier Excel dans le système d'information se fait par saisie manuelle.

Concernant l'intégrité des données, le processus actuel, qui implique la saisie manuelle à partir de formulaires en ligne et de fichiers Excel, compromet l'intégrité des

données utilisées pour la gestion des ruptures en raison des risques d'erreur humaine. De plus, des divergences sont fréquemment signalées entre les outils utilisés par différents acteurs de la chaîne du médicament.

Pour remédier à ces problèmes, l'implémentation d'une interface de programmation applicative permettrait à des applications tierces de communiquer directement et de manière sécurisée avec le système d'information de l'ANSM. Cette mesure réduirait l'intervention humaine et le risque d'erreurs dans la collecte des données.

L'harmonisation des outils de transparence et d'information était un axe prioritaire de la feuille de route 2019-2022, visant à améliorer la transparence et la qualité de l'information tout au long de la chaîne pharmaceutique (89).

2.2.1.2.2. Le DP-Ruptures : un pilier de la communication interprofessionnelle

Le DP-Ruptures, un service centralisé pour le partage d'informations :

Le DP-Ruptures a été conçu pour accélérer et fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs de la santé, facilitant ainsi la recherche de solutions pour le traitement des patients. Développée par le CNOP à partir du Dossier Pharmaceutique (DP), cette plateforme a été testée dès mars 2013 avant d'être officiellement lancée en novembre 2016.

Elle permet aux pharmaciens d'officine et des PUI de signaler les ruptures d'approvisionnement lorsqu'un médicament n'est pas disponible au-delà d'un délai de 72 heures, via leur logiciel métier pour les officinaux.

Les laboratoires exploitants ont également accès au portail DP-Ruptures, ce qui leur permet de consulter et de suivre l'évolution des ruptures d'approvisionnement signalées pour leur portefeuille de médicaments. Ils peuvent répondre automatiquement ou spécifiquement aux signalements, en fournissant des informations cruciales telles que la date prévisionnelle de réapprovisionnement, les actions envisagées pour résoudre la pénurie, et les détails sur la nature de la rupture.

Les statistiques témoignent de l'impact significatif de cette plateforme :

- 93 % des officines sont connectées via leur logiciel de gestion.
- 85 laboratoires accèdent au portail, couvrant ainsi 84 % du volume des médicaments délivrés en officine.

- 500 000 messages échangés chaque mois entre laboratoires et officines, illustrant l'importance de cet outil dans la gestion des ruptures d'approvisionnement.

Elargissement de la coordination : accès des grossistes-répartiteurs et de l'ANSM aux données du DP-Ruptures :

Dans le cadre de la feuille de route 2019-2022 initiée par la ministre de la Santé, Agnès Buzyn, l'accès au DP-Ruptures a été étendu aux grossistes-répartiteurs. Depuis 2021, grâce à des conventions d'accès signées avec le CNOP, 10 grossistes-répartiteurs, représentant 98 % du marché, peuvent consulter cette plateforme (89). En 2023, l'ANSM a également obtenu un accès sécurisé aux principales informations de DP-Ruptures à la suite d'une convention avec le CNOP.

Ces collaborations permettent de détecter rapidement les premiers signes de rupture, de suivre en temps réel l'évolution des approvisionnements, et d'évaluer l'impact potentiel sur la santé publique (89).

S'appuyer davantage sur le DP-Ruptures :

Plusieurs initiatives sont en cours pour renforcer l'efficacité du DP-Ruptures et l'adapter aux besoins actuels de la chaîne d'approvisionnement. Pour maximiser son efficacité, il est nécessaire de rendre son utilisation obligatoire pour tous les intervenants, y compris les établissements hospitaliers.

La systématisation des alertes aux professionnels de santé via les logiciels est essentielle pour garantir une réactivité accrue face aux pénuries, assurant ainsi la fiabilité et la précision des informations sur les ruptures de stock. Cela permettrait une meilleure coordination entre les différents acteurs impliqués dans la gestion des approvisionnements pharmaceutiques, réduisant ainsi les risques de rupture.

Parallèlement, il est crucial de renforcer l'obligation d'information des industriels en cas de tension ou de rupture de stock. Cela nécessite une définition réglementaire plus précise des éléments qu'ils doivent obligatoirement renseigner, comme l'origine du problème et la date de remise sur le marché du produit, avec une mise à jour régulière des informations. Dans le cadre de la feuille de route 2024-2027, des efforts sont en cours pour standardiser ces informations au sein de la chaîne d'approvisionnement. Cela permettrait une meilleure coordination entre les différents intervenants, réduisant ainsi les risques de rupture (86).

Actuellement, la déclaration de rupture est levée dès la réception d'une seule boîte de médicament, ce qui peut sous-estimer les pénuries réelles. De plus, tous les distributeurs devraient consulter les informations disponibles dans le DP-Ruptures pour délivrer les messages appropriés via Pharma-ML. Le module de Demande de Dépannage d'Urgence (DDU), lancé en mai 2023, devrait également être généralisé. Cette fonctionnalité permet aux pharmaciens de solliciter directement le laboratoire exploitant en cas de tension avérée sur un médicament éligible.

Une gestion optimisée des informations et des échanges est indispensable pour restaurer la disponibilité des médicaments en période de crise, un enjeu qui sera exploré dans les sections suivantes.

2.2.1.3. Restaurer la disponibilité des médicaments en cas de pénurie

La restauration rapide de la disponibilité des médicaments en cas de pénurie est un impératif de santé publique. Face à ces défis, le gouvernement doit non seulement restaurer la disponibilité des médicaments, mais aussi promouvoir l'utilisation de solutions alternatives d'urgence.

2.2.1.3.1. Optimisation de la distribution des médicaments

Rôle des grossistes-répartiteurs :

Les grossistes-répartiteurs jouent un rôle essentiel dans la distribution des médicaments à travers le pays, garantissant un accès homogène aux produits pharmaceutiques. Lorsqu'une tension sur l'approvisionnement est détectée, l'ANSM intervient en régulant les volumes de médicaments disponibles pour éviter le surstockage et assurer une répartition équitable des ressources.

Cette régulation a été mise en place lors de l'épidémie de grippe de 2014-2015, où la distribution d'antiviraux a été limitée à deux unités par semaine par officine et à cinq unités par pharmacie hospitalière (26). Bien que cette mesure restreigne les quantités disponibles dans certaines officines, elle est conçue pour atténuer l'impact des ruptures de stock.

Rééquilibrage des stocks entre régions :

Une initiative complémentaire consiste à rééquilibrer les stocks de médicaments entre les régions, en priorisant les établissements de santé les plus critiques. Pour cela, il est essentiel de renforcer la capacité de régulation de l'ANSM, en lui permettant de mobiliser les quantités disponibles auprès des exploitants pharmaceutiques, des grossistes-répartiteurs et des établissements de santé. Cela permettrait à l'ANSM d'ajuster la répartition des stocks nationaux restants en fonction des besoins des patients.

L'objectif est de mieux répondre aux urgences sanitaires et de prévenir les disparités régionales dans l'accès aux médicaments.

Régulation du court-circuitage :

Un enjeu crucial est la régulation du court-circuitage des grossistes-répartiteurs par la vente directe des laboratoires aux pharmacies. En 2020, cette pratique représentait environ 20 % de la valeur des médicaments distribués (77). Moins réglementée et sécurisée, cette pratique avantage certaines grandes pharmacies qui bénéficient d'une capacité financière plus élevée. Grâce à leurs ressources, ces pharmacies peuvent effectuer des achats plus importants et constituer des stocks conséquents en amont, compromettant ainsi l'équité de la distribution. En réponse, les autorités ont demandé aux laboratoires de limiter à 20 % la part de leurs stocks vendue directement aux pharmaciens. Il est essentiel de mieux encadrer ces ventes directes pour garantir une gestion optimale des approvisionnements (86).

Phénomène d'exportation parallèle :

L'ANSM définit les short-liners comme des grossistes-répartiteurs qui choisissent délibérément de ne pas se conformer à l'exigence de détenir au moins 9/10 des médicaments disponibles sur le marché. Ils se concentrent plutôt sur un assortiment restreint de spécialités, qu'ils acquièrent en stock limité pour les revendre ensuite à d'autres distributeurs en gros, principalement au sein de l'UE. À l'inverse, les full-liners respectent cette exigence de référencer au moins 9/10 des médicaments, offrant ainsi une gamme complète de produits avec une livraison régulière, tout en respectant les prix légalement autorisés.

Selon la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique, il y a actuellement 41 short-liners sur environ 235 grossistes-répartiteurs autorisés. Ces acteurs, qui génèrent une part significative de leur chiffre d'affaires grâce à l'exportation, détiennent environ 3 à 3,5 % du marché de la distribution des spécialités remboursées (6).

En ce qui concerne l'ampleur de l'exportation parallèle de médicaments en France, l'ANSM admet ne pas disposer de données précises sur les volumes concernés, rendant difficile l'évaluation de l'impact réel des short-liners. En raison des prix pratiqués, la France est principalement un pays exportateur dans ce domaine, avec des importations parallèles négligeables.

L'article L. 5124-17-3 du Code de la santé publique stipule que les grossistes-répartiteurs ne peuvent vendre des médicaments en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros pour l'exportation que s'ils ont rempli leurs obligations de service public (52). De plus, il leur est interdit de vendre des MITM pour lesquels une rupture ou un risque de rupture a été déclaré à l'ANSM, en dehors du territoire national ou à des distributeurs en gros à l'exportation.

Entre 2020 et 2022, 51 inspections de grossistes-répartiteurs ont été réalisées, dont 13 ciblant des short-liners. Ces inspections ont conduit à quatre injonctions, une décision de police sanitaire, et deux sanctions financières à l'encontre de short-liners (6). L'enjeu principal reste de mieux contrôler l'activité des distributeurs de médicaments afin de gérer efficacement la répartition des stocks et de prévenir les pénuries.

Extension des réserves stratégiques de l'état :

Il pourrait être envisagé d'étendre les réserves stratégiques de l'Etat, gérées par Santé Publique France, à certains médicaments essentiels pour mieux atténuer les interruptions temporaires, notamment lorsque des tensions d'approvisionnement sont particulièrement probables ou graves. Cependant, cette mesure doit rester ciblée sur des médicaments spécifiques pour plusieurs raisons :

- **Durée de péremption courte** : la plupart des médicaments injectables ont une durée de péremption de seulement 18 mois à 3 ans, ce qui limite leur stockage à long terme.
- **Volumes de stockage** : les volumes nécessaires seraient considérables, et les espaces de stockage sous conditions contrôlées de température sont déjà restreints et souvent saturés.

- **Gestion des stocks dormants** : gérer ces stocks sans perte due à la péremption est complexe et pourrait perturber les plans d'approvisionnement.
- **Coûts financiers** : peu de pays peuvent se permettre un tel investissement sans alourdir significativement les dettes publiques et les charges des organismes de protection sociale, ce qui pourrait à terme affecter le niveau de vie et la santé des populations (90).

Il est donc recommandé de limiter l'extension des réserves stratégiques aux médicaments les plus critiques, pour lesquels des solutions de stockage à long terme sont viables. Cela permettrait de gérer plus efficacement les pénuries tout en minimisant les coûts et les défis logistiques.

Renforcement de la sécurité d'approvisionnement hospitalier :

En France, les marchés publics sont encadrés par des règles strictes. Les médicaments peuvent être acquis via des groupements d'achats nationaux, régionaux ou infrarégionaux, ou directement par chaque établissement de santé. En 2021, le marché hospitalier représentait près de 30 % du marché total des médicaments, avec des achats hospitaliers s'élevant à 24,7 milliards d'euros en 2017. Les médicaments constituaient le premier poste de dépenses, représentant 35,3 % des achats totaux (91).

La majorité des pénuries concerne des médicaments matures, achetés par les hôpitaux et remboursés dans le cadre du Groupe Homogène de Séjour (GHS). Contrairement aux médicaments vendus en officine, dont les prix sont négociés au niveau national par le CEPS, les prix des médicaments hospitaliers sont souvent négociés directement entre les hôpitaux, les centrales d'achat et les fabricants. Cette différence dans les modalités de négociation peut entraîner des répercussions sur la disponibilité des médicaments dans les hôpitaux.

Le programme Performance Hospitalière pour des Achats Responsables (PHARE) vise à structurer la fonction achats des hôpitaux, notamment via la création de groupements de commandes publiques et la mutualisation des achats, afin d'acheter de manière plus efficace tout en préservant la qualité des soins. Ce programme se décline au niveau régional, avec des opérateurs régionaux gérant les achats spécifiques nécessitant un traitement local, tandis que les opérateurs nationaux se concentrent sur les achats nécessitant une forte mutualisation. Cette approche permet

une réponse plus adaptée aux besoins spécifiques de chaque territoire et optimise les processus d'approvisionnement.

Cependant, le programme PHARE met actuellement l'accent sur les aspects économiques, au détriment de la sécurité d'approvisionnement. L'un des problèmes majeurs est l'augmentation des appels d'offres de grande envergure, qui peuvent atteindre une dimension nationale. Ces méga-contrats contribuent en partie aux difficultés d'approvisionnement en médicaments spécifiques, affectant la fiabilité du marché et la capacité des fournisseurs à honorer les commandes. La pression exercée sur les prix par ces appels d'offres, ainsi que les lourdes pénalités encourues en cas de non-respect des volumes contractuels, favorisent les monopoles et restreignent la concurrence. Pour réduire les risques de pénurie, il est crucial de diversifier les sources d'approvisionnement en adaptant à la fois les modalités d'achat et la logistique (10).

L'instruction DGOS/PHARE du 24 mai 2022, liée au Plan Innovation 2030, propose plusieurs pistes pour renforcer la sécurité des achats hospitaliers. Elle recommande notamment l'extension des appels d'offres multi-attributaires, garantissant au moins deux fournisseurs potentiels pour certains produits, ainsi qu'un engagement sur un niveau minimal d'activité pour les marchés bi-attributaires, avec au moins 20 % des volumes attribués au second fournisseur. Il est également recommandé de stabiliser les quantités prévues dans les appels d'offres, en visant une consommation d'au moins 60 % des volumes estimés (92).

La mise en place de systèmes d'information dédiés aux achats et à la logistique, ainsi que la différenciation des appels d'offres selon les typologies des médicaments, peuvent aussi contribuer à une meilleure gestion des approvisionnements hospitaliers.

Enfin, il est crucial de définir de nouveaux critères de sélection des fournisseurs, en intégrant la sécurité d'approvisionnement, un prix responsable valorisant la qualité, ainsi que des critères environnementaux et sociaux, en plus des aspects financiers. Accorder une importance particulière à la clause d'implantation européenne présente dans le Code de la commande publique est également essentiel pour renforcer la sécurité d'approvisionnement et garantir un accès continu aux médicaments essentiels pour les patients.

2.2.1.3.2. *Capacités de production publique et pilotage anticipé de partenariats public-privé*

Des capacités de production publiques pour des besoins prioritaires :

En France, deux sites publics de production pharmaceutique sont actuellement opérationnels : la Pharmacie Centrale des Armées (PCA) et l'EP de l'AP-HP. Ce dernier est le seul établissement public hospitalier en France mandaté par le CSP pour fabriquer et exploiter des médicaments indispensables. Lorsqu'un médicament cesse d'être commercialisé et qu'aucun repreneur ne se manifeste, l'EP de l'AP-HP peut se voir confier la fabrication et l'exploitation de ce médicament pour le marché français, pour une durée de deux ans renouvelable, garantissant ainsi sa disponibilité tout en explorant des solutions à plus long terme (9).

Cependant, depuis 2018, son activité a diminué pour des raisons budgétaires, malgré son expertise dans la fabrication de préparations hospitalières. Cette réduction est due à plusieurs facteurs, notamment la diminution du référentiel de produits, la réduction de la gamme de produits fabriqués, et les exigences accrues des BPF, jugées inadaptées à la nature et au volume de production des préparations hospitalières (93).

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique française génère près de 80 millions d'euros par an grâce aux produits de l'EP de l'AP-HP, avec des redevances atteignant 15 millions d'euros. Il est donc essentiel de stopper son déclin et de maximiser son potentiel national, qui compte 700 clients hospitaliers, publics et privés (6).

Par ailleurs, la PCA joue un rôle clé dans la production de produits critiques, en particulier pour répondre aux besoins des armées et aux situations sanitaires exceptionnelles. Bien que son orientation principale soit centrée sur les besoins du ministère des Armées, il est recommandé de renforcer sa capacité à répondre aux urgences sanitaires en préparant et validant à l'avance les processus industriels nécessaires pour une réponse rapide en cas de besoin.

Si un nombre significatif de produits critiques vulnérables est identifié, notamment à travers l'analyse des plans de continuité des fabricants de médicaments critiques, la création d'un nouvel établissement public au service de la santé publique pourrait être envisagée. Ce nouvel établissement, similaire à une version civile de la PCA, pourrait être rattaché directement au ministère de la Santé, avec un budget indépendant, et agirait dans l'intérêt national.

Actuellement, ces établissements ont la capacité de fabriquer et distribuer des médicaments essentiels mais indisponibles, sauf pour ceux dont un laboratoire détient

une AMM. Dans ce cas, même en période de pénurie, l'intervention directe de l'établissement public est limitée. Toutefois, la crise du Covid-19 a démontré que, face à un besoin urgent, les pouvoirs publics peuvent accorder des dérogations permettant à ces établissements de produire des médicaments en complément de ceux fabriqués par les industriels.

Partenariats public-privé, une solution prometteuse :

Le développement de partenariats public-privé est une approche clé pour renforcer l'approvisionnement en médicaments, notamment pour les produits critiques identifiés comme vulnérables. Fort de son expertise et de ses capacités, l'EP de l'AP-HP a déjà établi de nombreux partenariats avec des laboratoires français, accompagnant ces produits jusqu'au dépôt des AMM.

La réussite de ces initiatives repose sur la sélection d'opérateurs capables de gérer ces partenariats de manière complète et d'exécuter rapidement les processus dès qu'une rupture est annoncée ou détectée. Cela nécessite une organisation rigoureuse et un système de management de la qualité adapté. Il est également crucial de moderniser ou de relocaliser l'appareil productif, de coordonner avec les pouvoirs publics pour assurer le financement, d'anticiper l'acquisition des matières premières, d'identifier des filières d'approvisionnement sécurisées, de mettre en place des moyens de stockage adéquats et de superviser la production et la distribution des produits en fonction des besoins.

La création de partenariats entre les secteurs public et privé représente une avancée significative vers une production pharmaceutique plus agile et robuste, notamment en cas de rupture.

2.2.1.3.3. Création d'un statut spécifique pour les PHS

La mise en place des PHS renforce la capacité des établissements de santé à faire face aux pénuries de médicaments lorsque les produits commerciaux ne sont pas disponibles. Cependant, cette option n'est pas toujours envisageable pour tous les médicaments en raison de leur complexité ou spécificité.

Exemple des curares pendant la crise de 2020 :

La crise sanitaire de 2020, en particulier la pénurie de curares, a souligné la nécessité d'une réponse rapide et efficace face aux tensions d'approvisionnement. Pour faire face à cette situation critique, plusieurs mesures exceptionnelles ont été mises en œuvre. L'EP de l'AP-HP, en collaboration avec certaines PUI des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), a réussi, sous la direction de la DGS et de l'ANSM, à porter la production de cisatracurium à un niveau hospitalier en quelques semaines (23) :

- **Achat de matières premières par l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS) :** pour pallier le manque de curares sur le marché, l'AGEPS a procédé à l'achat de matières premières nécessaires à la fabrication de ces médicaments.
- **Mobilisation des équipes de pharmacotechnie des CHU :** Les équipes de pharmacotechnie de plusieurs CHU ont été mobilisées pour produire des préparations hospitalières à partir des matières premières acquises. Cette démarche a débuté par la réalisation de lots pilotes dans six CHU, suivie d'une production à plus grande échelle après l'approbation des autorités compétentes.
- **Mise en place de contrôles croisés :** des contrôles rigoureux ont été mis en place entre les PUI concernées et l'ANSM pour garantir la qualité et la conformité des préparations hospitalières.

Cet exemple démontre l'efficacité des PHS dans les situations d'urgence et souligne l'importance de disposer d'un cadre réglementaire adapté pour leur fabrication et leur utilisation.

Avancée législative et autorisations :

Une avancée majeure a été réalisée en 2022 avec la création de la catégorie des PHS. Ces préparations sont effectuées dans des PUI ou des EP de l'Agence nationale de santé publique, conformément aux conditions définies par le ministre de la Santé. Pour être autorisées, ces préparations doivent obtenir une autorisation spécifique, délivrée de manière exceptionnelle et temporaire par le directeur général de l'ANSM, dans le cadre du plan de réponse gradué aux situations de pénurie, en cas de rupture de stock ou d'arrêt de commercialisation d'un MITM (94).

Extension des compétences :

Le projet de LFSS pour 2024 prévoit une disposition visant à élargir le cadre des PHS. Désormais, ces préparations pourraient être dispensées non seulement dans les établissements hospitaliers, mais aussi dans les officines de pharmacie. Cette extension vise à offrir également aux patients en soins de ville une solution alternative en cas de rupture d'approvisionnement (95).

2.2.1.3.4. Renforcement du rôle des pharmaciens

La feuille de route ministérielle 2019-2022 avait pour objectif de renforcer le rôle des pharmaciens en autorisant la substitution thérapeutique en cas de pénurie avérée (89). Dans le cadre de la nouvelle feuille de route 2024-2027, des mesures supplémentaires sont prévues, incluant la réalisation de préparations spéciales, qu'elles soient hospitalières ou officinales, l'obligation de délivrer les antibiotiques en mobilisant la dispensation à l'unité, ainsi que la nécessité de réaliser un TROD avant la délivrance d'un antibiotique (86).

Substitution thérapeutique :

Cette évolution a été concrétisée par la loi de 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé, qui autorise les pharmaciens à substituer un médicament prescrit par un autre, conformément à une recommandation de l'ANSM publiée sur son site internet (96). Cette disposition permet aux pharmaciens de répondre aux besoins des patients en cas de pénurie de MITM. Lorsqu'un pharmacien effectue une telle substitution, il en informe le prescripteur et inscrit le nom du médicament délivré sur l'ordonnance, assurant ainsi traçabilité et transparence dans la gestion des pénuries.

Une approche pharmaceutique élargie :

L'élargissement des compétences des pharmaciens constitue une avancée prometteuse. Désormais, les pharmaciens peuvent prescrire des traitements pour la cystite aiguë simple, sur la base de résultats positifs de bandelettes urinaires, ainsi que des antibiotiques pour les angines bactériennes en cas de TROD positif. Ces initiatives visent non seulement à décharger les médecins de certains cas courants, mais aussi à garantir un accès rapide aux traitements essentiels. En conditionnant la

prescription aux résultats de tests, cette approche contribue à réduire le risque de pénurie en assurant une utilisation ciblée et appropriée des médicaments.

Dispensation à l'unité :

Les officines de pharmacie sont désormais autorisées à dispenser au détail des médicaments pour lesquels une autorisation d'importation a été délivrée par l'ANSM, afin de pallier les ruptures de stock de MITM. Cette autorisation, décidée par le directeur général de l'ANSM, est publiée sur son site internet (97).

Le projet de LFSS pour 2024 ambitionne d'aller plus loin en prévoyant la dispensation à l'unité même en cas de ruptures d'approvisionnement mineures, sans nécessiter d'autorisation d'importation. Cette mesure vise à garantir un accès continu aux médicaments essentiels, même face à des tensions sur les stocks (95).

Cependant, cette pratique suscite des préoccupations parmi les professionnels du secteur. Ils mettent en avant le risque de perte d'informations cruciales présentes sur les emballages des médicaments, informations essentielles pour une utilisation sûre et efficace. De plus, des inquiétudes concernant la sécurité des patients ont été soulevées, comme en témoigne le recul des autorités britanniques sur ce mode de dispensation pour des raisons similaires.

POS :

Une autre mesure importante concerne la possibilité pour certaines officines autorisées de réaliser des POS sur prescription médicale, conformément à une monographie publiée par l'ANSM. Ces POS seront élaborées à partir de matières premières à usage pharmaceutique fournies par un EP d'un établissement de santé. L'EP de l'AP-HP pourrait jouer un rôle central dans ce processus, en coordonnant et en sécurisant la qualité des matières premières mises à disposition. Ce dispositif sera activé dans le cadre du plan de réponse gradué aux situations de pénurie, garantissant ainsi une réponse rapide et efficace face aux crises d'approvisionnement (95).

2.2.1.3.5. *Adapter les modalités d'usage et de dispensation*

Promotion du bon usage :

La régulation des produits de santé est au cœur des préoccupations gouvernementales, en particulier en ce qui concerne les volumes de consommation et l'encadrement des prescriptions. La France, bien que l'un des principaux marchés européens pour des médicaments tels que le paracétamol et l'amoxicilline, a vu sa consommation globale de médicaments diminuer de 16 % depuis 2004, un phénomène unique en Europe malgré l'augmentation et le vieillissement de la population (98). Néanmoins, selon les données d'IQVIA, la France occupe aujourd'hui la 7ème position mondiale en termes de consommation de médicaments, derrière le Brésil et l'Italie, et reste le quatrième pays européen le plus consommateur d'antibiotiques. En 2021, environ 700 prescriptions d'antibiotiques ont été réalisées pour 1 000 habitants, représentant 18,9 doses journalières définies pour 1 000 habitants par jour, contre une moyenne européenne de 15 (99).

Il est crucial de ne pas se limiter à l'examen de la dépense globale, mais d'analyser la structure même de cette consommation. Le recours systématique au paracétamol pour la douleur pédiatrique, l'utilisation élevée d'antibiotiques, ou encore le détournement d'antidiabétiques à des fins d'amaigrissement, accentuent les risques de pénurie et de mésusage, mettant en danger la santé publique.

Un autre enjeu majeur dans la gestion des pénuries concerne les médicaments non utilisés. Bien que leur proportion ait diminué de 7 points depuis 2012, elle atteignait encore 23 % en 2020 dans les foyers français (100). Cette accumulation de médicaments inutilisés entraîne un gaspillage de ressources, des coûts financiers évitables et un impact environnemental négatif. Il est donc impératif de sensibiliser les patients à une gestion plus responsable des médicaments pour mieux préserver nos ressources.

Mesures additionnelles :

En complément des initiatives visant à promouvoir le bon usage des médicaments, le projet de LFSS pour 2024 propose plusieurs mesures renforçant la lutte contre les ruptures de médicaments.

En cas de rupture d'approvisionnement, la dispensation conditionnelle devient obligatoire, assortie de la réalisation d'un TROD pour garantir que les patients reçoivent le traitement approprié, même en période de pénurie (95).

Le projet de loi pour 2024 introduit également une interdiction de prescrire des antibiotiques lors de téléconsultations en cas de pénurie. Cette mesure vise à garantir une utilisation responsable des antibiotiques, limitant ainsi les risques de surprescription ou d'utilisation inappropriée, particulièrement en période de pénurie (95).

Renforcement des recommandations de bonnes pratiques de prescription et de délivrance :

La Haute Autorité de Santé (HAS) joue un rôle clé dans l'élaboration et l'actualisation des recommandations de bonnes pratiques, visant à orienter praticiens et patients vers les soins les plus appropriés pour des situations cliniques spécifiques. Fondées sur une analyse rigoureuse de l'état des connaissances scientifiques, ces recommandations sont soutenues par un argumentaire détaillé (101).

Pour garantir des soins optimaux, il est crucial que les médecins soient informés en amont des risques de pénuries de médicaments. Dans cette optique, l'Ordre des médecins a établi, dès 2013, un partenariat avec l'ANSM pour renforcer la communication sur les enjeux liés aux produits de santé. Ce partenariat vise à informer les médecins en temps opportun, facilitant ainsi leur pratique en cas de ruptures de stock. Des échanges réguliers entre l'Ordre des médecins et l'ANSM sont organisés, notamment en cas de crises imminentes, pour anticiper les défis liés aux pénuries.

Cependant, il reste à améliorer la diffusion rapide de ces informations. Trop souvent, les médecins apprennent les ruptures de stock par les pharmaciens ou même par les patients eux-mêmes, soulignant la nécessité d'une meilleure communication dans un contexte où les situations évoluent rapidement.

Pour relever le défi des pénuries et formuler des recommandations de prescription adaptées, il est impératif d'intégrer les données sur les flux de médicaments dans le processus d'élaboration des recommandations. En analysant ces données, il serait possible d'ajuster les recommandations pour mieux gérer les stocks et prévenir les ruptures d'approvisionnement, garantissant ainsi une prise en charge médicale optimale.

De plus, pour progresser vers une meilleure gestion des médicaments, il est essentiel de rendre accessibles les informations sur les pénuries et tensions d'approvisionnement. Dès 2025, les données de l'ANSM sur les pénuries devraient être intégrées dans les bases de médicaments et les logiciels d'aide à la prescription. À plus long terme, l'objectif est de proposer, au moment de la prescription, des alternatives validées par les autorités sanitaires (86).

Une liste de concordance des médicaments sera mise à disposition des prescripteurs, tandis que l'ANSM, en concertation avec la HAS, établira un tableau d'équivalence anticipant les pénuries. Cela permettra aux pharmaciens de remplacer les médicaments en rupture sans solliciter le prescripteur, avec une mise en place progressive dès 2024. Un point d'étape est prévu pour la fin de l'année afin d'évaluer les progrès (86).

Ces mesures proactives sont essentielles pour sécuriser l'approvisionnement en médicaments. Elles sont renforcées par des réformes visant à mieux encadrer les dépenses pharmaceutiques, qui seront abordées par la suite.

2.2.1.4. Réformer la régulation des dépenses pharmaceutiques pour sécuriser l'approvisionnement

L'approvisionnement pharmaceutique en France repose sur un solide réseau industriel, comprenant 271 sites de production employant 35 000 personnes. Ces usines fabriquent 36,7 % des médicaments commercialisés en France, dont 67 % sont jugés de service médical rendu important (17). Le gouvernement français s'efforce de maintenir et de développer cette offre industrielle tout en anticipant les mesures nécessaires pour garantir sa compétitivité sur le marché international.

Cependant, les entreprises du secteur font face à des défis croissants, notamment l'inflation et les tensions sur l'énergie. Dans un contexte de prix régulé, ces entreprises doivent absorber les coûts supplémentaires sans pouvoir répercuter une hausse des prix, ce qui augmente le risque de délocalisation et impacte l'emploi ainsi que l'indépendance industrielle.

Pour éviter des arrêts de commercialisation et prévenir l'amplification des ruptures de stock sur notre territoire, il est crucial d'assurer la viabilité économique des entreprises à court terme. Ces enjeux soulignent l'importance d'une approche globale et équilibrée,

visant à garantir un accès stable aux médicaments. Des réformes sont donc nécessaires pour adapter les politiques tarifaires et encourager la reprise de la production de médicaments essentiels.

Politique tarifaire différenciée :

Pour comprendre la politique tarifaire différenciée dans le secteur de la santé, il est essentiel d'examiner les dépenses en médicaments. Ces dépenses s'élèvent à 34,1 milliards d'euros, dont environ 22,8 milliards attribués aux pharmacies et 11,3 milliards aux hôpitaux. Elles représentent environ 15,5 % des dépenses totales en produits de santé prévues par l'ONDAM 2024, sur un total de 245,9 milliards d'euros (77).

Bien que les dépenses de santé en France soient significatives, certains pays choisissent d'augmenter leurs investissements dans ce domaine :

- **Allemagne** : en 2022, malgré un nombre de signalements de pénuries dix fois moindre qu'en France, l'Allemagne applique des prix de vente plus élevés pour ses médicaments. Si l'on transpose cela à la France, avec un portefeuille remboursable similaire, cela représenterait 32 milliards d'euros, bien plus que les 25,17 milliards enregistrés en France en 2022. De plus, le ministre de la Santé allemand a annoncé une série de mesures législatives visant à soutenir la production nationale de médicaments en Europe (102).
- **Portugal** : une réévaluation des prix de vente public des médicaments à faible coût a été mise en place. Les médicaments dont le prix ne dépasse pas 10 € verront leur prix augmenter de 5 %, tandis que ceux dont le prix est compris entre 10 et 15 € seront actualisés de 2 % (102). Ces initiatives visent à maintenir des marges plus saines pour les fabricants, encourageant ainsi la production nationale de médicaments et réduisant les risques de pénuries dues aux ruptures d'approvisionnement internationales.

À la lumière de ces exemples, il apparaît clairement que les variations des prix de vente des médicaments peuvent avoir un impact significatif sur la gestion des pénuries et la production nationale. En France, il est donc crucial de revoir les modalités de hausse des prix fixées par l'accord-cadre pour répondre à plusieurs impératifs.

Premièrement, il est nécessaire de permettre au CEPS de s'autosaisir d'une hausse de prix pour une classe thérapeutique, un médicament ou une présentation jugée nécessaire. Deuxièmement, il faut faciliter les hausses de prix pour les médicaments

essentiels ou ceux dont la faible rentabilité accroît le risque de rupture d'approvisionnement. Enfin, ces hausses de prix doivent être conditionnées par des exigences de sécurité d'approvisionnement, avec des sanctions financières en cas de non-respect.

Par ailleurs, il serait pertinent d'ajouter un critère prenant en compte la performance environnementale et sociale de la production du médicament lors de la fixation des prix de remboursement par le CEPS. Cette approche permettrait de valoriser les entreprises respectueuses des normes environnementales et sociales, en leur offrant des conditions de remboursement plus favorables.

Faire du prix négocié un outil de sécurisation de l'approvisionnement :

Les modalités de fixation des prix des médicaments, axées sur l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et les innovations récentes, notamment dans les thérapies géniques et cellulaires, ont conduit à une hausse exponentielle des prix des thérapies novatrices. Cette inflation a été largement compensée par des baisses de prix sur les produits matures, pourtant essentiels à la prise en charge des patients, ce qui a entraîné une concentration préoccupante des dépenses de médicaments sur les spécialités innovantes.

Les acteurs publics expriment des préoccupations concernant l'impact financier des revalorisations de prix sur les finances publiques. En 2018, le chiffre d'affaires total des médicaments ayant fait l'objet de ruptures de stock s'élevait à 640 millions d'euros, soit environ 2,3 % de la dépense totale en médicaments. Renoncer à une baisse moyenne de 10 % sur cette enveloppe aurait un impact limité, de l'ordre de 0,2 à 0,3 % sur l'ONDAM médicament (9).

Il est essentiel de prendre en compte que les conséquences sanitaires des ruptures d'approvisionnement sont bien plus coûteuses pour le système de santé. Pour remédier à cela, certains spécialistes suggèrent la création d'une enveloppe annuelle dédiée à stabiliser les prix des médicaments essentiels. Cette enveloppe représenterait les paiements concédés par l'assurance maladie aux exploitants de médicaments pour améliorer leur rentabilité et, en théorie, sécuriser l'approvisionnement en médicaments anciens et indispensables.

Il est impératif de valoriser davantage les médicaments matures essentiels en tenant compte de leur importance thérapeutique lors des plans de baisse de prix et de favoriser l'implantation de sites de production pour encourager les relocalisations, tant

pour les produits innovants que pour les produits matures déjà remboursés. Les hausses de prix des produits matures essentiels devraient être conditionnées à des engagements industriels en matière de sécurisation de l’approvisionnement. De plus, la transparence des prix, notamment pour les spécialités innovantes coûteuses, doit être renforcée, afin de garantir une gestion durable des ressources en santé.

Adapter la clause de sauvegarde aux enjeux d’approvisionnement :

Historiquement, la clause de sauvegarde a été conçue comme un dispositif de régulation budgétaire de dernier recours lorsque les dépenses liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux augmentent plus rapidement que les projections de l’ONDAM.

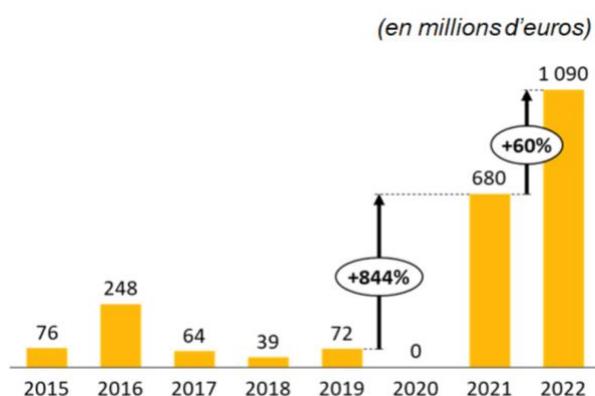


Figure 21 : Rendement de la clause de sauvegarde (2015-2022) (6)

Le rendement de la clause de sauvegarde a fortement augmenté au fil des années. En 2016, il était de 248 millions d’euros, en 2021, il a atteint 680 millions d’euros, pour franchir le seuil d’un milliard d’euros en 2022. Cette hausse exerce une pression importante sur les entreprises pharmaceutiques, en particulier celles qui produisent des médicaments critiques déjà fragilisés économiquement. De plus, l’activation fréquente, imprévisible, et indiscriminée de la clause de sauvegarde risque de compromettre l’attractivité de la France pour la production de médicaments essentiels. Une réforme rapide de cette clause est donc nécessaire pour mieux tenir compte de l’importance thérapeutique des médicaments concernés. À la fin de l’année, le CEPS répartit entre les exploitants les baisses de prix résultant de la clause de sauvegarde afin de respecter l’ONDAM. Il pourrait être pertinent de répartir ces réductions en

fonction de la qualité d'approvisionnement des exploitants sur le marché français. Par exemple, un laboratoire ayant subi de nombreuses ruptures d'approvisionnement pourrait être amené à absorber une plus grande part des annulations d'avoir sur remise.

Un tel mécanisme pourrait être expérimenté, bien qu'il soit crucial de s'assurer qu'il ne devienne pas contre-productif en incitant certains laboratoires à abandonner leurs portefeuilles de molécules anciennes peu rentables mais potentiellement coûteuses en pénalités de fin d'année. En revanche, s'il est bien calibré, ce mécanisme pourrait rendre plus attractive, à coût neutre pour la sécurité sociale, la production de ces anciennes molécules à risque de rupture.

La procédure article 16 du CEPS, une solution sous-exploitée :

La procédure prévue par l'article 16 du CEPS a été instaurée pour éviter les rentabilités négatives des médicaments. Toutefois, son application demeure rare et limitée. Selon l'accord-cadre de 2015, cet article permet au CEPS, à la demande de l'entreprise, d'accorder une hausse de prix pour les médicaments sans alternative thérapeutique moins coûteuse, à condition que l'entreprise garantisse l'approvisionnement du marché français.

Cette mesure est conçue pour les producteurs de MITM. En théorie, elle devrait permettre aux producteurs de maintenir leur rentabilité en obtenant une augmentation de leurs prix de remboursement lorsqu'ils atteignent un niveau critique menaçant leur production.

Cependant, plusieurs obstacles freinent l'application de l'article 16 :

- **Transparence des coûts** : la procédure exige une transparence totale sur les coûts de production, ce qui est souvent difficile à obtenir, les groupes pharmaceutiques étant généralement réticents à divulguer des informations détaillées.
- **Complexité des génériques** : pour les produits multi-génériques, où tous les génériques partagent un prix unique, obtenir une hausse du prix de production est particulièrement complexe. Cela nécessiterait que plusieurs exploitants soumettent une demande conjointe, ce qui pourrait être perçu comme une entente entre acteurs économiques. En l'absence de coopération, le produit pourrait être considéré comme couvert par une autre spécialité, rendant la procédure inapplicable.

- **Diversité des sites de production** : l'article 16 ne favorise pas la diversité des sites de production. La procédure ne peut être appliquée que s'il existe plus d'un site de production pour un médicament (9).

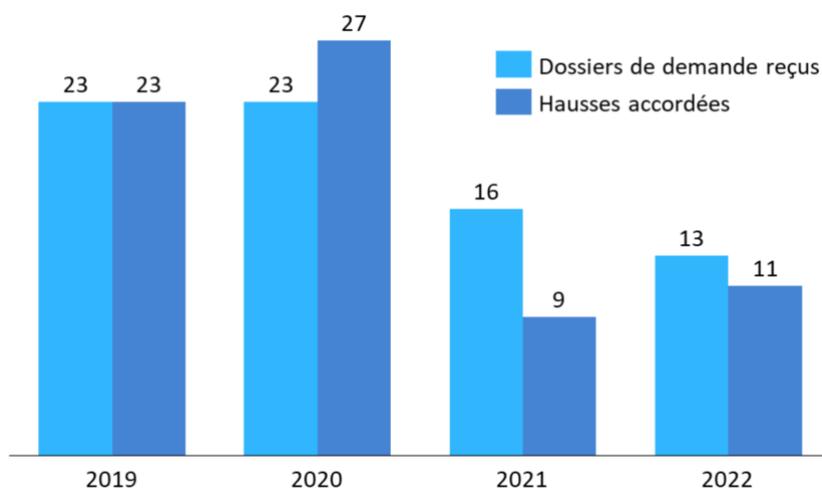


Figure 22 : Nombre de demandes et de décisions de hausse de prix (2019-2022) (6)

Entre 2019 et 2022, environ 19 demandes de hausse de prix ont été déposées chaque année, avec une moyenne de 17,5 hausses accordées annuellement. En 2022, les hausses variaient de 1 % à 200 %, avec une moyenne de 18 % (6).

Pour améliorer l'efficacité de cette procédure, il est recommandé de la réviser afin d'inclure un mécanisme permettant de limiter ou d'annuler les baisses de prix lorsque la chaîne de production d'un médicament est menacée. Cette révision devrait s'appuyer sur une analyse approfondie de la robustesse de la chaîne de production, la confirmation de l'absence d'alternative thérapeutique, et l'évaluation du risque de désinvestissement industriel. En contrepartie, les exploitants devraient s'engager à assurer un approvisionnement durable du médicament concerné.

Prise en compte des coûts de production et de R&D par le CEPS :

Les revendications des industriels concernant les prix élevés des produits de santé innovants soulèvent des questions sur leur légitimité. Le projet de directive de la Commission européenne de 2021 propose d'intégrer les coûts de production et de R&D dans le processus de fixation des prix (103). Bien que l'évaluation de ces coûts

pose des défis méthodologiques, certains estiment que ces difficultés sont souvent exagérées.

Certains membres de l'administration suggèrent d'explorer divers modèles d'analyse des coûts de R&D et de production basés sur des situations spécifiques, afin de permettre au CEPS d'utiliser ces critères dans les négociations de prix dès 2025. Ils insistent également sur la nécessité de doter le CEPS et les autres directions ministérielles de moyens adéquats pour mieux appréhender ces coûts.

L'intégration des coûts de production et de R&D dans la fixation des prix des médicaments est cruciale pour prévenir les pénuries. Cette approche encourage les entreprises pharmaceutiques à maintenir une production stable et à investir dans le développement de nouveaux traitements. De plus, elle renforcerait la compétitivité des acheteurs nationaux dans un contexte de mondialisation, garantissant une disponibilité plus fiable des médicaments essentiels. En établissant des prix plus réalistes, les négociations entre fabricants et autorités de régulation deviennent plus équilibrées.

Incitation à la reprise de production des médicaments essentiels en cas d'arrêt de commercialisation :

Depuis 2018, environ 400 arrêts de commercialisation de médicaments sont recensés chaque année. Pour remédier à cette situation, la LFSS 2024 introduit une mesure incitant les entreprises détentrices ou exploitantes d'AMM à prendre toutes les mesures nécessaires pour trouver un repreneur en cas d'arrêt de commercialisation de MITM matures, sous peine de pénalités financières (86).

Une mesure similaire avait été envisagée dans le projet de LFSS 2023. Celle-ci visait à dissuader les entreprises à large portefeuille de cesser l'exploitation de leurs MITM matures en les obligeant, par convention avec le CEPS, à garantir leur commercialisation future lorsqu'elles demandent l'inscription d'un nouveau produit sur les listes des médicaments remboursables. Cette initiative avait pour but de contrer l'effet délétère de la régulation française des dépenses de médicaments, qui tend à concentrer les économies sur les médicaments anciens, au profit des spécialités innovantes, souvent plus coûteuses. La pénalité pour non-respect de cette obligation pourrait atteindre jusqu'à 10 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France par l'entreprise pour le médicament concerné. Cependant, cette approche, en conditionnant l'accès au remboursement, pourrait dissuader certains laboratoires de

faire inscrire leurs nouveaux médicaments sur les listes de remboursement, en fonction des rapports de force ainsi créés (104).

Réformer ces aspects permettrait à la France de renforcer sa sécurité d'approvisionnement tout en ouvrant la voie à des solutions innovantes proposées par les professionnels de la santé, qui seront au cœur des prochaines discussions.

2.2.2. Solutions proposées par les professionnels de la santé

Face aux défis posés par les pénuries de médicaments, les collaborations entre le LEEM, les sociétés savantes et les industriels facilitent l'élaboration de mesures concrètes et adaptées. Ces initiatives mobilisent l'ensemble des acteurs du terrain, permettant de signaler les difficultés à chaque étape de la chaîne d'approvisionnement, afin de mieux répondre aux besoins des patients.

Ce chapitre explore des recommandations spécifiques, allant du renforcement de la communication et de l'amélioration de la réglementation au renforcement de l'autonomie stratégique.

2.2.2.1. Améliorer la communication

Une communication fluide et efficace entre tous les acteurs du système de santé est cruciale pour anticiper et gérer les pénuries de médicaments.

Sensibilisation du public et des professionnels :

Les professionnels de santé jouent un rôle clé dans la sensibilisation du public au bon usage des médicaments. En relayant les campagnes nationales, ils mettent à disposition des outils d'information pour mieux informer le public et leurs confrères. Le Cespharm fournit des supports de communication, tels que des affiches, vidéos et brochures, qui diffusent les bonnes pratiques à adopter concernant l'utilisation des médicaments (105).

Un exemple de campagne pourrait porter sur le renforcement des mesures d'hygiène et l'incitation au port du masque, notamment dans les lieux à forte affluence ou sensibles sur le plan sanitaire. L'objectif est d'anticiper la période hivernale et de

réduire à la fois les risques épidémiques et les ruptures d'antibiotiques. Ce type de sensibilisation pourrait s'appuyer sur des données scientifiques, comme celles de Santé publique France, qui a observé une baisse de 17 % de la consommation d'antibiotiques en 2020. Cette diminution est largement attribuée aux gestes barrières et au port du masque, qui ont contribué à limiter la propagation des virus (106).

Ces actions visent à prévenir les pénuries de médicaments en adoptant une approche collective et préventive face aux risques infectieux.

Communication renforcée entre les acteurs :

Selon une étude, 84 % des spécialistes estiment que les entreprises du médicament communiquent efficacement avec les professionnels de santé. Cette perception est partagée par 78 % des jeunes hospitaliers, 75 % des infirmiers, et 70 % des pharmaciens et généralistes. Toutefois, un consensus se dégage concernant le manque de communication et de transparence dans le secteur, une opinion également très répandue parmi le grand public (107). Améliorer ces aspects répondrait à des attentes convergentes de l'ensemble des parties prenantes.

La communication des entreprises, notamment en période de crise, est perçue très négativement, ce qui nuit gravement à l'image du secteur et à la confiance accordée aux médicaments. Pour mieux comprendre les défis rencontrés par chaque acteur dans le cadre des pénuries de médicaments, il est proposé de renforcer les échanges entre les pharmaciens industriels, les grossistes répartiteurs et les officines. Chaque pays devrait ainsi mettre en place un mécanisme accessible au public pour fournir des informations actualisées et aussi complètes que possible, concernant les pénuries en cours, leurs causes, ainsi que la durée prévue et les solutions envisagées.

Ce dispositif de communication pourrait inclure le ministère de la Santé, l'autorité de réglementation des médicaments, les organismes professionnels, les associations industrielles, ainsi que d'autres parties prenantes. À moyen et long terme, l'objectif serait de centraliser ces informations à l'échelle internationale (108).

En renforçant la communication entre les acteurs, il devient possible de garantir une réponse rapide et coordonnée face aux pénuries, permettant ainsi une mobilisation plus efficace des ressources disponibles.

2.2.2.2. Réforme des conditions des MITM et mobilisation réglementaire contre les pénuries

Les MITM jouent un rôle crucial dans la lutte contre les pénuries. Une révision de leurs conditions de gestion, associée à une mobilisation réglementaire plus efficace, est nécessaire pour garantir leur disponibilité.

Révision des conditions des MITM :

En cas de pénurie, il est recommandé de réviser les conditions encadrant les MITM sur la base de critères scientifiques, ce qui permettrait d'évaluer plus précisément les besoins en réapprovisionnement. De plus, la liste des MITM, publiée en juin 2023, nécessite des ajustements afin de mieux cibler les produits essentiels et d'améliorer la gestion des pénuries.

De nombreux professionnels de santé préconisent d'intégrer une analyse de criticité afin de mieux anticiper les pénuries. Cette analyse devrait se baser sur des indicateurs de criticité qui reflètent la fragilité du marché et de la chaîne de production. Parmi ces indicateurs, on trouve :

- Le nombre de laboratoires exploitant le médicament sur le marché français.
- Le nombre de fournisseurs de principes actifs.
- Les sites de conditionnement primaire et secondaire.
- Le pourcentage de fournisseurs basés en Asie.
- Le pourcentage de sites de production hors UE.
- Un indicateur agrégé de criticité basé sur les auto-évaluations des laboratoires.

Ces indicateurs de criticité sont pondérés selon leur importance dans un système de scoring qui permet d'identifier les produits à risque.

À côté de ces indicateurs, il existe également des indicateurs de vigilance, qui, bien qu'ils ne soient pas pondérés, apportent des informations complémentaires cruciales pour la gestion des pénuries. Ces indicateurs incluent :

- Les antécédents de tensions d'approvisionnement.
- Les parts de marché des laboratoires majeurs.
- Le taux de croissance démographique mondial.

Les acteurs de l'industrie pharmaceutique soulignent également la nécessité d'un avis scientifique indépendant, en collaboration avec les sociétés savantes, pour identifier les produits nécessitant des mesures dérogatoires ou une attention particulière (9).

Mobilisation des autorités pour des mesures d'optimisation réglementaire :

Le LEEM appelle à la mise en place de dispositifs réglementaires pour fluidifier la production en cas de tensions d'approvisionnement. Parmi les mesures proposées figurent des ajustements tels que la prolongation de la date de péremption des médicaments, ainsi que des modifications dans l'importation et l'étiquetage. Il est également essentiel d'accélérer la mise en œuvre de la e-Notice afin d'optimiser l'information multilingue ou l'adaptée aux besoins spécifiques des utilisateurs.

Il est crucial d'anticiper les impacts des futures réglementations, ce qui nécessite la conception de nouveaux modèles de production qui ne compromettent ni la fabrication ni la disponibilité des médicaments essentiels.

Assurer la convergence des législations en Europe :

Il est nécessaire de définir des règles harmonisées entre la France et l'Europe pour le suivi des difficultés d'approvisionnement, afin d'éviter la superposition des législations. Cela permettrait de prévenir la duplication des opérations en alignant les définitions, les bonnes pratiques de gestion, ainsi que les modalités de déclaration et de partage d'informations.

Une convergence entre la liste française des médicaments prioritaires et la future liste européenne des médicaments critiques est également essentielle. De plus, une harmonisation des calendriers vaccinaux entre les Etats membres faciliterait une meilleure coordination de la production et une distribution plus équitable des médicaments dans l'UE (78).

La révision des conditions des MITM et l'intensification de la mobilisation des autorités constituent des étapes clés pour sécuriser l'approvisionnement en médicaments essentiels, tout en posant les bases d'une autonomie stratégique renforcée.

2.2.2.3. Renforcer l'autonomie stratégique de la production pharmaceutique

La France demeure une destination privilégiée pour les investisseurs étrangers, se classant en 2018 comme la deuxième destination européenne après le Royaume-Uni, selon le baromètre de l'attractivité publié par EY en juin 2019. Cependant, la situation est plus nuancée en ce qui concerne les investissements dans le secteur de la santé. La France conserve son attractivité grâce à une recherche de haut niveau, des infrastructures de qualité, un savoir-faire industriel solide en production chimique et biotechnologique, et un écosystème où interagissent start-ups et grandes entreprises pharmaceutiques. Néanmoins, la régulation économique du médicament, particulièrement contraignante ces dernières années, a contribué à un recul de la France en Europe, tant en termes d'accès aux innovations thérapeutiques que de recherche clinique, de production pharmaceutique, et de stabilité fiscale et réglementaire (29).

Soutenir l'investissement industriel et assurer la pérennité économique des entreprises sont des priorités pour renforcer l'autonomie stratégique de la France. Il est nécessaire de renforcer les aides d'Etat ciblées et de rétablir le dispositif de suramortissement, qui permet une déduction exceptionnelle de 40 % du coût des investissements réalisés en France. En outre, la mise en place d'un dispositif d'exonération fiscale applicable aux dépenses liées aux transferts technologiques et à l'innovation industrielle, notamment le développement de nouveaux procédés, serait particulièrement bénéfique (78). Parmi les propositions du LEEM figurent le maintien de la baisse de l'impôt sur les sociétés à 25 % et la sanctuarisation effective du CIR. Le LEEM plaide également pour une simplification de la fiscalité, favorisant la croissance économique, la création d'emplois, et l'accélération de l'innovation (29).

En renforçant l'autonomie stratégique du secteur pharmaceutique, la France sera mieux équipée pour prévenir les pénuries de médicaments à long terme, contribuant ainsi à une véritable souveraineté sanitaire.

2.2.3. Analyse de l'application des solutions dans le contexte français

L'analyse de l'application des solutions proposées nécessite une compréhension précise du contexte français, où l'équilibre entre efficacité économique et autonomie pharmaceutique reste un enjeu majeur. Ce chapitre examine les initiatives en cours, les besoins en formation adaptés aux réalités de l'industrie, ainsi que les débats politiques.

Besoin de proactivité dans la politique pharmaceutique :

Le plan France 2030 vise à renforcer la R&D ainsi que la formation dans le domaine pharmaceutique. Cependant, certains estiment qu'une approche plus proactive est nécessaire pour attirer davantage de projets dans le pays, similaire à celle adoptée en Belgique ou aux Pays-Bas (77).

À l'opposé, un récent rapport, préconise des ajustements plutôt qu'un bouleversement radical de la politique actuelle. Ce rapport recommande notamment d'améliorer les volumes, la qualité et la pertinence des prescriptions et des choix thérapeutiques, ainsi que de promouvoir l'utilisation des médicaments génériques et biosimilaires (77). Toutefois, il a été critiqué par certains, dont l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO), qui le juge favorable aux industriels.

Développement de capacités de production à but non lucratif pour les médicaments de thérapie innovante :

En août 2023, la mission de régulation des produits de santé a examiné la possibilité de mettre en place des capacités de production à but non lucratif ou public pour les médicaments de thérapie innovante. Cette approche est vue comme prometteuse pour maîtriser les coûts de production, faciliter les négociations sur les prix, garantir une production sécurisée pour prévenir les pénuries, et offrir une alternative pour les maladies rares non prises en charge par l'industrie pharmaceutique.

Bien que la production industrielle via des structures publiques présente des défis, des initiatives internationales ont montré des résultats encourageants. Au Brésil, par exemple, la production publique de médicaments est gérée par l'Etat à travers 21 laboratoires pharmaceutiques officiels, se concentrant sur des produits stratégiques

tels que les vaccins, les médicaments biologiques, ainsi que les thérapies géniques et cellulaires, dont les cellules CAR-T utilisées pour traiter certains cancers.

L'idée de la production publique n'est pas étrangère aux pays de l'OCDE. Aux Pays-Bas, le débat sur la production publique de vaccins est très actif. À Barcelone, des projets ont prouvé leur efficacité, avec une équipe universitaire qui a réussi à produire des cellules CAR-T à un coût compétitif d'environ 90 000 € (77).

L'exploration de la production à but non lucratif ou public pourrait offrir une alternative viable, renforçant ainsi la résilience du système de santé face aux défis d'approvisionnement en médicaments essentiels.

Propositions politiques :

Les responsables politiques proposent plusieurs mesures concrètes pour faire face aux pénuries de médicaments en France. Une mesure clé consiste à conditionner les aides publiques accordées aux entreprises pharmaceutiques à leur capacité à maintenir une production stable et à satisfaire les besoins du marché. Cette approche vise à s'assurer que les ressources publiques sont utilisées efficacement pour résoudre les problèmes d'approvisionnement.

En parallèle, des mesures structurelles comme la relocalisation de la production pharmaceutique sont également soutenues. L'objectif est de réduire la dépendance aux importations et de garantir une production locale et stable de médicaments essentiels. Les annonces du président Emmanuel Macron en 2020 sur la relocalisation de la production de paracétamol illustrent cette volonté, bien que la mise en œuvre puisse prendre du temps.

Un exemple marquant est celui du paracétamol, où la collaboration entre les pouvoirs publics, les laboratoires et les fabricants a permis de relocaliser une partie de la production. Une usine de Seqens, fournisseur de Sanofi pour le Doliprane et d'Upsa pour l'Effergal et le Dafalgan, ouvrira en 2026 pour approvisionner le marché français. Ce projet a reçu un financement public de 40 millions d'euros et bénéficie d'un moratoire sur les prix jusqu'à fin 2024, tandis que Sanofi et Upsa se sont engagés sur des volumes d'achat (109).

Plan de formation adapté aux enjeux de l'industrie pharmaceutique :

La réindustrialisation du secteur pharmaceutique en France est freinée par des défis majeurs, notamment un manque de personnel qualifié en nombre suffisant. Face aux exigences croissantes en matière d'innovation, de développement et de contrôle des médicaments, les entreprises pharmaceutiques peinent à recruter les talents nécessaires.

Un déficit de formation dans les sciences chimiques pharmaceutiques aggrave cette situation. En France, la formation en chimie a considérablement diminué dans les études de pharmacie au cours des dernières années. Entre 2010 et 2021, les European Credits Transfer System (ECTS) attribués à cet enseignement sont passés de 50 à 25, alors que dans d'autres pays européens, comme les Pays-Bas et le Royaume-Uni, ils sont restés stables ou ont augmenté. Ce déficit diminue la capacité du pays à former des spécialistes compétents dans les disciplines clés de l'industrie pharmaceutique (92).

L'Académie nationale de Pharmacie a également mis en lumière les lacunes du système de recrutement Parcours Accès Santé Spécifique (PASS) et Licence Accès Santé (LAS), instauré en 2019 pour remplacer la Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES). Ce système, s'avère inadapté pour les études de pharmacie. En 2022, plus de 1 100 places, soit un tiers des effectifs, sont restées vacantes en deuxième année, accentuant la pénurie d'étudiants dans ce domaine. Ce déficit de recrutement affectera directement la disponibilité future de pharmaciens qualifiés dans l'industrie pharmaceutique, tout en fragilisant l'ensemble du système de santé (102).

Ce manque de personnel qualifié a un impact direct sur la production et la disponibilité des médicaments. Les retards dans le développement, la fabrication et le contrôle qualité peuvent provoquer des pénuries temporaires ou prolongées. Pour répondre aux défis actuels et futurs, il est impératif de repenser les politiques de formation et d'adapter les cursus aux besoins spécifiques de l'industrie.

Débat sur l'augmentation des prix des médicaments :

La récente décision du ministre de la Santé, Aurélien Rousseau, d'augmenter le prix de l'amoxicilline de 10 % à compter du 1er octobre a suscité des réactions contrastées. Cette mesure est une réponse à la pénurie persistante de cet antibiotique depuis fin 2022 et vise à inciter les laboratoires à augmenter leur production pour la

période hivernale, avec un engagement de produire 12,8 millions de boîtes. Toutefois, cette augmentation impose aux consommateurs un surcoût de 23 centimes par boîte, une décision critiquée par ceux qui estiment que l'intérêt des laboratoires a été privilégié au détriment des patients (110).

Ce débat reflète des approches divergentes sur la manière de traiter les pénuries de médicaments en France. Pour que la gestion de ces pénuries soit durable, il est nécessaire d'aller au-delà des solutions ponctuelles et de développer une vision de santé publique à long terme.

2.2.4. Perspectives pour l'avenir de la gestion des pénuries des médicaments

Ce dernier chapitre explore les perspectives pour l'avenir de la gestion des pénuries de médicaments en France, en s'appuyant sur les analyses et solutions précédentes. Il aborde les améliorations nécessaires dans la gouvernance, la collaboration européenne, ainsi que les initiatives pour prévenir durablement les pénuries.

Améliorer le pilotage en France :

La complexité croissante des pénuries de médicaments en France nécessite la mise en place d'une gouvernance nationale dédiée à l'élaboration d'une stratégie globale, au pilotage des actions et à la coordination des acteurs impliqués.

Un modèle inspirant est celui de la FDA aux Etats-Unis, qui a mis en place en 2013 un ensemble de mesures coordonnées, incluant une flexibilité réglementaire et une collaboration étroite entre les agences et les industriels. Cette initiative a permis une réduction significative des pénuries de médicaments, avec une baisse de 90 % entre 2012 et 2016 (11).

En France, la gestion de la politique du médicament souffre d'un manque de coordination, avec des responsabilités fragmentées entre plusieurs agences et directions centrales. Pour remédier à cette situation, la création d'un Secrétariat général au médicament, placé sous l'autorité du Premier ministre, est envisagée. Cette instance regrouperait des représentants des administrations du ministère de la Santé, des agences sanitaires, des associations de patients, des industriels, des professionnels de santé, ainsi que d'autres ministères concernés.

Cette gouvernance constituerait un lieu de concertation, favorisant la transparence, l'échange d'informations et la collaboration entre les différents acteurs de la chaîne du médicament. Elle aurait pour mission de coordonner les actions des services, d'arbitrer entre les enjeux sanitaires, économiques et budgétaires, et de définir une politique claire et transversale en matière de médicament.

Améliorer le pilotage de la politique du médicament en Europe :

La gestion de la politique du médicament en Europe est devenue un enjeu crucial, face à des pénuries croissantes de produits de santé que les Etats ne peuvent résoudre seuls.

Des efforts sont en cours au niveau européen pour pallier les pénuries de médicaments critiques. En 2018, l'EMA a lancé une enquête visant à déterminer les stratégies à adopter lorsque des inspections révèlent des infractions aux BPF, qui pourraient entraîner des pénuries (111). Les autorités compétentes peuvent examiner des mesures dérogatoires en collaboration avec les titulaires d'AMM pour permettre la libération de lots tout en garantissant la sécurité des patients. Cependant, cette flexibilité réglementaire, bien que nécessaire, peut créer des disparités entre les Etats membres. Une coordination européenne renforcée est donc indispensable pour assurer une réponse harmonisée et efficace face aux pénuries de médicaments.

L'émergence d'une véritable Europe de la santé souligne l'importance d'une approche collective pour garantir l'approvisionnement en médicaments, notamment lors de crises sanitaires majeures. Dans ce cadre, l'HERA pourrait jouer un rôle clé. En développant ses capacités de prévision et de réaction, elle pourrait, grâce à des données en temps réel et des modèles prédictifs, anticiper les risques de pénuries avec précision. Cela permettrait une intervention rapide et ciblée pour limiter les impacts sur les patients.

Une autre évolution envisageable serait l'extension des initiatives d'achats communs, initiées par HERA, non seulement entre les Etats membres de l'UE mais aussi avec des partenaires internationaux. Cette collaboration renforcée garantirait un accès équitable aux médicaments et aux soins de santé pour tous les citoyens européens, renforçant ainsi la résilience de l'Europe face aux crises sanitaires futures.

Promouvoir la relocalisation de la production de médicaments :

La relocalisation de la production de principes actifs et de médicaments stratégiques en France ou en Europe est une réponse clé pour limiter les risques d'approvisionnement dans le secteur de la santé. En implantant localement des unités de production, les systèmes européens bénéficient d'une meilleure visibilité et peuvent anticiper plus efficacement les perturbations, grâce à des structures telles que l'ANSM et l'EMA.

Bien que les coûts de production en France et en Europe aient longtemps été jugés élevés, les enjeux liés à la décarbonation et aux exigences environnementales représentent désormais une opportunité pour restaurer leur attractivité. L'Europe, avec une énergie globalement moins carbonée, une législation environnementale avancée et une proximité géographique, permet de réduire significativement les émissions liées au transport des produits. L'innovation européenne peut également encourager des procédés de production plus propres, contribuant ainsi à une industrie pharmaceutique plus durable.

Cependant, les investissements nécessaires pour améliorer la performance environnementale et sociale des sites de production représentent un coût important. Un soutien résolu et des politiques d'incitation sont indispensables pour accompagner cette transformation.

France 2030 : promouvoir la collaboration pour prévenir la pénurie des médicaments :

Face aux pénuries de médicaments, la nécessité de renforcer l'écoute et la collaboration entre les acteurs de l'écosystème de la santé est cruciale. Le Plan Innovation Santé 2030 identifie des objectifs clés pour encourager cette synergie, couvrant divers domaines allant de la recherche à la résilience industrielle, en passant par la santé numérique et la régulation des prix.

Dans le cadre du plan de relance industriel France 2030, sur les 106 projets financés, seulement 18 concernent une réelle relocalisation, dont 5 portent sur des médicaments stratégiques. Parmi ces projets, on note des initiatives marquantes :

- Pierre Fabre plantera sur son site de Gaillac la production du principe actif de l'anticancéreux Binimetinib, précédemment sous-traitée à l'étranger.

- Diverchim CDMO sécurisera en Île-de-France la production de curares et d'anesthésiques.
- Axyntis et Aguettant réimplanteront la production d'adrénaline, de propofol et de fentanyl.
- Fareva investira 10 millions d'euros pour renforcer la production de corticostéroïdes à Val-de-Reuil.
- Evotec, sous-traitant allemand, construira à Toulouse une unité de production d'anticorps monoclonaux contre des maladies infectieuses comme la Covid-19, l'hépatite B, la malaria et le cancer, avec un investissement de 150 millions d'euros, dont 50 millions proviendront de subventions publiques (112).

Il est impératif que le programme France 2030 Santé soit aligné sur ces objectifs pour répondre efficacement à la crise des pénuries de médicaments. Cette approche intégrée, alliant anticipation, innovation et coopération, est essentielle pour assurer une souveraineté sanitaire durable en France et servir de modèle pour l'ensemble de l'Europe.

En conclusion, après avoir exploré les différentes facettes des pénuries de médicaments depuis l'analyse du problème jusqu'aux solutions proposées, cette analyse met en évidence l'importance d'adopter des stratégies adaptées pour renforcer la souveraineté sanitaire et prévenir de futures crises.

Conclusion

Les pénuries de médicaments sont devenues un défi quotidien pour les Français, touchant aussi bien les pharmacies de ville que les hôpitaux. Elles concernent un nombre croissant de spécialités et impactent toutes les classes thérapeutiques, entraînant une dégradation de la qualité des soins et, parfois, une perte de chances pour les patients. Ce problème, devenu un enjeu majeur de santé publique, a des causes multiples, mêlant des facteurs industriels, économiques et réglementaires.

Le circuit de distribution des médicaments, qui va de l'approvisionnement en substances actives à la délivrance aux patients, est complexe et long. La pression sur les coûts, la concurrence et l'optimisation de la chaîne de valeur ajoutent encore des difficultés. Malgré les efforts des pouvoirs publics et des acteurs de la chaîne pharmaceutique, la résolution de ces défis prendra du temps.

Certaines mesures existent déjà pour gérer les pénuries, comme la constitution de stocks stratégiques et les PGP. Toutefois, il est crucial de renforcer les moyens de l'ANSM pour prévenir toute défaillance. Par ailleurs, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour prioriser les médicaments critiques sur le plan thérapeutique et industriel, en mettant en place une production anticipée sous pilotage public afin de mieux gérer les urgences.

Les ajustements des mécanismes d'achat et de fixation des prix des produits de santé doivent être appliqués avec rigueur, accompagnés d'une surveillance et d'une évaluation adéquates. Certaines réformes réglementaires nécessitent une approche commune à l'échelle européenne, bien que cela soit parfois controversé en raison de la fragmentation du secteur pharmaceutique dominé par de grands groupes internationaux. Le modèle économique actuel, qui privilégie la réduction des prix des anciens médicaments pour financer les nouveaux, souvent coûteux, doit être repensé.

L'augmentation des ruptures d'approvisionnement a révélé les failles de ce système. Il est désormais urgent de trouver des moyens pour financer l'innovation pharmaceutique sans sacrifier l'accès aux soins. La relocalisation de la production de médicaments apparaît comme une solution concrète pour pallier les pénuries, mais cela nécessite des actions ciblant à la fois l'offre et la demande pour garantir la viabilité économique des nouvelles installations et renforcer les capacités de production.

Dans un contexte mondialisé, la politique française de lutte contre les pénuries doit s'inscrire dans une démarche européenne. La souveraineté sanitaire de la France ne peut être réalisée qu'à l'échelle européenne. L'adoption du paquet pharmaceutique montre un changement des mentalités vers une meilleure coordination et une politique commune de santé.

Pour jouer un rôle de leader dans cette dynamique, la France doit renforcer la dimension politique de sa gestion des médicaments. Il est nécessaire de dépasser la fragmentation actuelle des responsabilités en désignant un véritable pilote pour refonder cette politique. L'investissement public dans la santé du futur exige de nouveaux outils pour compenser les insuffisances des industriels et garantir un accès équitable aux traitements pour tous les citoyens.

Cette transformation nécessite un engagement de tous les acteurs professionnels de santé, patients, entreprises, établissements de soins, organismes de recherche et administrations, qui devront accepter des changements significatifs afin de garantir une souveraineté sanitaire pérenne et un accès universel aux médicaments.

Annexe

Thèmes	Points clés
Causes des pénuries	
Industrielles	Concentration de la production
	Coûts de production élevés
	Dépendance des chaînes d'approvisionnement
Économiques	Prix des médicaments insuffisants pour la rentabilité
	Coûts des matières premières élevés
Liées à la demande	Augmentation de la demande non anticipée
	Changements dans les schémas de prescription
Réglementaires	Complexité des régulations
	Délais d'approbation des médicaments
Conséquences	
Impact sur les patients	Accès limité aux traitements
	Risques pour la santé liés à l'absence de médicaments essentiels
Impact sur le système de santé	Dégradations de la qualité des soins
	Augmentation des coûts de soins de santé
Solutions	
Gouvernementales	Création de stocks stratégiques
	Incitations fiscales pour relocalisation
	Réformes réglementaires
Applicabilité en France	Mise en place de stocks de sécurité au niveau national
	Relocalisation partielle de la production
	Simplification des procédures réglementaires

Annexe 1 : Etat des lieux des défis et solutions face à la pénurie des médicaments

Bibliographies

1. Légifrance. Chapitre Ier : Définitions [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171363>
2. Légifrance. Article R5124-49-1 du Code de la Santé Publique [Internet]. sept 1, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960
3. Légifrance. Article L. 5121-31 du Code de la santé publique [Internet]. déc 28, 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703291
4. Légifrance. Article L. 5111-4 du Code de la santé publique [Internet]. janv 28, 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850
5. Ministère de la Santé et de la Prévention. Gestion des pénuries : publication de la liste des médicaments essentiels pour répondre aux besoins prioritaires des Français [Internet]. 2023 [cité 3 août 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/actualites/actualites-du-ministere/article/gestion-des-penuries-publication-de-la-liste-des-medicaments-essentiels-pour>
6. Sénat. Rapport sur les pénuries de médicaments [Internet]. 2023 [cité 17 juill 2024]. Report No.: Rapport n° 828. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-1/r22-828-11.pdf>
7. ANSM. Données sur les ruptures de stock de médicaments [Internet]. 2023 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>
8. FDA. Drug shortages: Root causes and potential solutions [Internet]. 2019 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/131130/download?attachment>
9. Jacques Biot. Rapport au Premier ministre : Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels [Internet]. 2019 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.documentation-administrative.gouv.fr/adm-01859089/document>
10. OMS. Pénuries et disponibilité des antibiotiques utilisés en santé humaine et vétérinaire en France [Internet]. 2023 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/j0051_who_eaopa_output1_report_fr_web_v5.pdf?sfvrsn=54855661_1&download=true
11. Académie nationale de pharmacie. Rapport sur l'indisponibilité des médicaments

[Internet]. 2018 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

12. Ordre national des Pharmaciens. Cahier thématique n°22 : Ruptures d’approvisionnement des produits de santé [Internet]. 2023 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002449395bddf6af6ab4b>

13. OpusLine. Étude des tensions ou ruptures de stocks des médicaments et solutions apportées en 2021 [Internet]. 2023 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://toute-la.veille-acteurs-sante.fr/files/2023/05/DP-penuries-11-mai-2023.pdf>

14. LEEM. La production pharmaceutique, c’est quoi? [Internet]. 2024 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-c-est-quoi>

15. Ministère des Solidarités et de la Santé. Mission régulation des produits de santé : Rapport août 2023 [Internet]. 2023 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/mission-regulation-des-produits-de-sante-rapport-aout-2023.pdf>

16. EFPIA. Production pharmaceutique en Europe : 10 principaux pays producteurs en 2021 [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-c-est-quoi>

17. LEEM. Bilan économique de l’industrie pharmaceutique française 2022 [Internet]. 2023 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2023-02/BilanEco2022.pdf>

18. Berger, R. Va-t-on durablement manquer de médicaments en France? [Internet]. Le Figaro; 2022 [cité 17 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/societes/va-t-on-durablement-manquer-de-medicaments-en-france-20221205>

19. FDA. FDA / 2019 Drug shortages: Root causes and potential solutions / 23 juillet 2024 / <https://www.fda.gov/media/132058/download>. 2019.

20. ANSM. Rapport d’activités 2016. 2016 p. 34-5.

21. Assemblée nationale. Relocalisation de la fabrication des médicaments en Europe [Internet]. 2020 [cité 16 juill 2024]. Report No.: Proposition de résolution n°2904. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/115b2904_proposition-resolution-europeenne

22. IGAS. Évaluation de la politique française des médicaments génériques [Internet]. 2012 [cité 16 juill 2024]. Report No.: Rapport n° RM2012-115P. Disponible sur: https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2012/12/Rapport-IGAS_medicaments-

generiques_2012.pdf

23. IGAS. Les vulnérabilités d’approvisionnement en produits de santé [Internet]. 2021 [cité 17 juill 2024]. Report No.: Rapport n° 2021-058R. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/cge/produits-sante.pdf
24. ANSM. Les vulnérabilités d’approvisionnement en produits de santé [Internet]. 2021 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/cge/produits-sante.pdf
25. IQVIA. Va-t-on durablement manquer de médicaments en France? Le Figaro [Internet]. 5 déc 2022 [cité 17 juill 2024]; Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/societes/va-t-on-durablement-manquer-de-medicaments-en-france-20221205>
26. Ordre national des Pharmaciens. Cahier thématique n°8 - Ruptures d’approvisionnement de médicaments : agir collectivement sur tous les fronts [Internet]. 2015 [cité 22 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/00244939554e401c1a425>
27. Moniz, S., Paula Barbosa-Póvoa, A. P., & Pinho de Sousa, J. Recent trends and challenges in planning and scheduling of chemical-pharmaceutical plants. 2015;123-30.
28. Sénat. Les pénuries de médicaments en France : constats, causes et propositions [Internet]. 2023 [cité 23 juill 2024]. Report No.: Rapport n° 828. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r22-828-2/r22-828-21.pdf>
29. LEEM. Le médicament, secteur stratégique : Pénuries de médicaments : comment les réduire ? [Internet]. 100 QUESTIONS; 2024 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/questionpdf/le-medicament-secteur-strategique.pdf>
30. CEPS. Rapport d’activité 2021 [Internet]. 2022 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2021_versionprovisoire_dec22.pdf
31. Assemblée nationale. Relocalisation de la fabrication des médicaments en Europe [Internet]. 2020 [cité 23 juill 2024]. Report No.: Rapport d’information n° 4275. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion-soc/l15b4275_rapport-information
32. Dental and Pharmaceutical Benefits Agency. The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency [Internet]. 2020 déc [cité 23 juill 2024]. Report No.: Référence n° 3740/2020. Disponible sur: https://www.tlv.se/download/18.6cead7c11763826561c31778/1607687626585/rapport_utvecklingsarbete_internationell_prisjamforelse_2020.pdf
33. Sicos. Étude des vulnérabilités d’approvisionnement en APIs pour l’industrie

- pharmaceutique européenne [Internet]. 2021 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/20210730_-_sicos_leem_gemme_-_etude_des_vulnerabilites_dapprovisionnement_en_apis_pour_lindustrie_pharmaceutique_europeenne_-_rapport_final_fr_20210907.pdf
34. IQVIA. Global use of medicines 2023: Outlook to 2027 [Internet]. 2023 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.andi.com.co/Uploads/IQVIA.pdf>
35. IQVIA. Global trends in R&D 2023: Activity, productivity, and enablers [Internet]. 2023 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-trends-in-r-and-d-2023>
36. Commission des comptes de la sécurité sociale. Les comptes de la sécurité sociale: Résultats 2022, prévisions 2023 [Internet]. 2023 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/DSS/2023/CCSS-Mai2023.pdf>
37. LEEM. Le marché pharmaceutique [Internet]. 2024 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-marche-pharmaceutique>
38. IQVIA. Le marché du médicament: Bilan 2020 et perspectives 2021 [Internet]. 2021 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/france/presentation/le-march-du-mdicament-bilan-2020-et-perspectives-2021.pdf>
39. Redoules, O., & Koleda, G. Compétitivité, industrie, finances publiques: Les enjeux macroéconomiques de la régulation économique du médicament en France [Internet]. 2023 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.rexecode.fr/Analyses-et-previsions/Documents-de-travail/Competitivite-industrie-finances-publiques-les-enjeux-macroeconomiques-de-la-regulation-economique-du-medicament-en-France>
40. LEEM. Comment vont les Français? [Internet]. 2019 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/comment-vont-les-francais>
41. Assurance Maladie. Data pathologies: Analyse des pathologies [Internet]. 2022 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2022-06-20-dp-data-pathologies.pdf>
42. Legifrance. Article 23 de la loi n° 2004-806. Journal officiel de la République française [Internet]. août 9, 2004. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000002034146

43. Legifrance. Article 4 de la loi n° 2007-294 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur [Internet]. mars 5, 2007. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000461266>
44. Legifrance. Article 46 de la loi n° 2011-2012 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé [Internet]. déc 29, 2011. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025053440>
45. Legifrance. Décret n° 2012-1096 relatif à l’approvisionnement en médicaments à usage humain [Internet]. sept 28, 2012. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883>
46. Legifrance. Article 151 de la loi n° 2016-41 de modernisation de notre système de santé [Internet]. janv 26, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031912641/>
47. Legifrance. Article 4 du décret n° 2016-993 relatif à la lutte contre les ruptures d’approvisionnement de médicaments [Internet]. juill 20, 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434>
48. Legifrance. Article L. 5121-32 du Code de la santé publique [Internet]. janv 1, 2019. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397713
49. Legifrance. Article 48 de la loi n° 2019-1446 [Internet]. déc 24, 2019. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000039675317/.](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000039675317/)
50. Legifrance. Décret n° 2021-349 relatif au stock de sécurité destiné au marché national [Internet]. mars 30, 2021. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277>
51. ANSM. Disponibilité des médicaments : l’ANSM publie les lignes directrices pour l’élaboration des plans de gestion des pénuries [Internet]. 2021 [cité 30 juill 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/disponibilite-des-medicaments-lansm-publie-les-lignes-directrices-pour-lelaboration-des-plans-de-gestion-des-penuries>
52. Legifrance. Article L. 5124-17-3 du Code de la santé publique [Internet]. janv 28, 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920966
53. BVA. Pénuries de médicaments et de vaccins [Internet]. 2018 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/02/Penuries-medicaments-Resultats-BVA-dec2018.pdf>
54. Ipsos-LEEM. Observatoire sociétal du médicament [Internet]. 2015 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Observatoire-soci%C3%A9tal-du->

55. ENA. Rupture d’approvisionnement des médicaments en France : état des lieux et mesures de prévention et de réduction du risque [Internet]. Les Papiers de Recherche de l’ENA, Collection Gestion des Risques, PR ENA GR-2021-02; 2021 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: https://www.ena.fr/content/download/164243/2697359/version/1/file/PR%20ENA%20GR-2021-02_LE%20PORT.pdf
56. BVA. Baromètre des droits des personnes malades 2023 : Rapport national [Internet]. France Assos Santé; 2023 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2023/03/BVA-pour-France-Assos-Sante-Barometre-des-droits-des-personnes-malades-2023-Rapport-National.pdf>
57. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis — Texas, California, and Pennsylvania, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Rep* 57(19): 507-510 [Internet]. 2008 [cité 2 août 2024]; Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5719a2.htm>
58. Bowen, D. J., Hyams, T., Goodman, M. S., West, K. M., Harris-Wai, J., Yu, J. H., & Chambers, D. A. Dissemination research in cancer control: where are we and where should we go? *Cancer Causes Control* 28(1): 21-30 [Internet]. 2017 [cité 2 août 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0835-7>
59. Garcia, F. La pénurie de médicaments vitaux a atteint un record en 2017 [Internet]. *Le Figaro*; 2017 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/article/la-penurie-de-medicaments-vitaux-a-atteint-un-record-en-2017/>
60. van Rossem, M. C., Smit, M., Warner, J., ten Have, D., van den Hoogen, A., Peeters, M., ... & Adang, E. M. Cost-effectiveness of minimal access versus open esophagectomy for patients with resectable esophageal cancer. *J Clin Oncol* 34(6): 552-559 [Internet]. 2016 [cité 2 août 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4569>
61. Metzger, M. L., Billett, A., & Link, M. P. The impact of drug shortages on children with cancer--the example of mechlorethamine. *N Engl J Med* 367(26): 2461-2463 [Internet]. 2012 [cité 2 août 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1212468>
62. Pasquet, A., Messou, E., Gabillard, D., Minga, A., Depoulosky, A., Deuffic-Burban, S., Losina, E., Freedberg, K. A., Danel, C., Anglaret, X., & Yazdanpanah, Y. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d’Ivoire. *PLoS ONE* 5(10): E13414 Récupéré [Internet]. 2010 [cité 2 août 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013414>

63. Institute for Safe Medication Practices. A shortage of everything except errors: Harm associated with drug shortages [Internet]. 2012 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://psnet.ahrq.gov/issue/shortage-everything-except-errors-harm-associated-drug-shortages>
64. Pharmaceutical Group of the European Union. Medicine shortages: PGEU survey 2022 results [Internet]. 2022 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/01/Medicine-Shortages-PGEU-Survey-2022-Results.pdf>
65. Ordre National des Pharmaciens. Bilan sur la sécurité des pharmaciens 2022 [Internet]. 2022 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/communiques-de-presse/contenus-importes/bilan-sur-la-securite-des-pharmaciens-2022>
66. World Health Organization. 1 in 10 medical products in developing countries is substandard or falsified [Internet]. 2017 [cité 2 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/28-11-2017-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified>
67. Chapman, S., Dedet, G., & Lopert, R. Shortages of medicines in OECD countries. OECD Health Work Pap No 137 [Internet]. 2019 [cité 7 août 2024]; Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1787/b5d9e15d-en>
68. IQVIA. Drug shortages in the U.S. 2023: A closer look at volume and price dynamics [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://ncoil.org/wp-content/uploads/2023/11/IQVIA-Institute-Drug-Shortages-in-the-US-13-11-23_jp.pdf
69. FDA. Drug Shortages: CY 2022 [Internet]. 2022 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/169302/download>
70. FDA. Executive Summary: Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions [Internet]. 2019 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/132058/download>
71. Song Y., Li J., Zhao F., & Jin P. Drug shortages in China: a cross-sectional study. BMC Health Serv Res 23438 [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09295-w>
72. Académie Nationale de Médecine. Pénuries de médicaments, stocks de sécurité, indépendance nationale et législation de l'Union Européenne [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2023/07/RAPPORT-Penurie-de-medicaments-APRES-VOTE-PLENIERE.pdf>

73. EMA. Toolkit: Recommendations for tackling shortages of medicinal products [Internet]. 2023 oct [cité 7 août 2024]. Report No.: EMA/899955/2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mssg-toolkit-recommendations-tackling-shortages-medicinal-products_en.pdf
74. Commission Européenne. Communication de la Commission au Parlement Européen, au Conseil, au Comité Économique et Social Européen et au Comité des Régions : Remédier aux pénuries de médicaments dans l'UE [Internet]. 2023 oct [cité 7 août 2024]. Report No.: COM(2023) 672 final. Disponible sur: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52023DC0672R\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:52023DC0672R(01))
75. HERA. Assessment of critical medicines for health emergency preparedness [Internet]. 2024 [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/67294e68-3a9a-4a73-8c9f-899338bac7f9_en?filename=hera_scv-critical-medicines_1t_assessment_en.pdf
76. LEEM. Observatoire de l'accès aux médicaments et de l'attractivité [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2023-06/Observatoire%20de%20l%E2%80%99acc%C3%A8s%20aux%20m%C3%A9dicaments%20et%20de%20l%E2%80%99attractivit%C3%A9_Pr%C3%A9sentation%20compl%C3%A8te%20%2028avec%20commentaires%20_0.pdf
77. Ministère de la Santé et de la Prévention. Pour un « New Deal » garantissant un accès égal et durable des patients à tous les produits de santé [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/mission-regulation-des-produits-de-sante-rapport-aout-2023.pdf>
78. Ministère de la Santé et de la Prévention. Relocalisations de médicaments essentiels : Dossier de presse [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_-_relocalisations_de_medicaments_essentiels.pdf
79. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Bulletin des Médecins No. 83 [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/bulletin/15rmhz1/medecins_83.pdf
80. Ministère de l'Économie, des Finances et de la Relance. Conférence ministérielle « Pour une Europe de la santé indépendante, compétitive, innovante » : Lancement d'un PIIEC en santé [Internet]. 2022 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/communiqu%C3%A9_de_presse_conference_ministerielle_pour_une_europe_de_la_sante_inde

pendante_competitive_innovante_lancement_d_un_piiec_en_sante.pdf

81. LEEM. Tensions et ruptures d’approvisionnement : Les propositions des entreprises du médicament pour préserver l’accès des Français aux médicaments [Internet]. 2023 [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://toute-la.veille-acteurs-sante.fr/files/2023/05/DP-penuries-11-mai-2023.pdf>

82. EMA. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information [Internet]. 2014 oct [cité 15 août 2024]. (Compliance and Inspection). Report No.: EMA/572454/2014 Rev 17. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/f24f96b9-1755-4ca6-8383-da0e2d3800ee_en?filename=basicformat_manufacturersauthorisation_en.pdf

83. Assemblée nationale. Rapport fait au nom de la Commission des affaires sociales sur la proposition de loi visant à lutter contre les pénuries de médicaments [Internet]. 2024 févr [cité 15 août 2024]. Report No.: No. 2214. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/rapports/cion-soc/116b2214_rapport-fond.pdf

84. Légifrance. Article L5471-1 du Code de la santé publique [Internet]. déc 28, 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703301

85. Légifrance. Article R5312-2 du Code de la santé publique [Internet]. juin 26, 2018. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028541006

86. Ministère de la Santé et de la Prévention. Garantir des médicaments et assurer à plus long terme une souveraineté industrielle : Feuille de route 2024-2027 [Internet]. 2024 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille-de-route-medicaments-fevrier-2024.pdf>

87. World Health Organization. The Selection and Use of Essential Medicines [Internet]. 2021 [cité 15 août 2024]. Report No.: WHO/MHP/HPS/EML/2021.02. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>

88. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d’intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l’article L. 5121-31 du Code de la santé publique [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>

89. Ministère des Solidarités et de la Santé. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France : Feuille de route 2019-2022 [Internet]. 2019 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

90. Académie nationale de pharmacie. Indisponibilité des médicaments indispensables : Recommandations complémentaires pour une action coordonnée et préventive de l'Europe et des États membres [Internet]. 2021 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/ANP_RECO_COMPL_POUR_L_UE_INDISPO_MEDCTS_20_5_22_VF.PDF
91. Groupe d'intérêt public Réseau des acheteurs hospitaliers (RESAH). Observations délibérées sur les exercices 2016 et suivants [Internet]. 2021 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2021-10/IDR2021-36.pdf>
92. Ministère des Solidarités et de la Santé. Instruction relative aux mesures achats en lien avec le Plan Innovation 2030 [Internet]. 2022 mai [cité 15 août 2024]. Report No.: n° DGOS/PHARE/2022/149. Disponible sur: <https://achat-logistique.info/wp-content/uploads/2022/09/instruction-achat-innovant.pdf>
93. Sénat. Audition de M. Renaud Cateland, directeur de l'Agence générale des équipements et produits de santé [Internet]. 2023 [cité 15 août 2024]. Disponible sur: https://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20230403/ce_penurie.html
94. Légifrance. Article L5121-1 du Code de la santé publique [Internet]. déc 28, 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485
95. Assemblée nationale. Projet de loi de financement de la sécurité sociale n°1682 [Internet]. sept 27, 2023. Disponible sur: https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/16/textes/l16b1682_projet-loi#D_Article_33
96. Légifrance. Article L5125-23 du Code de la santé publique [Internet]. juill 7, 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000038886759/2019-07-27>
97. Légifrance. Article L. 5121-33 du Code de la santé publique [Internet]. déc 28, 2019. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397703
98. LEEM. Consommation : répartition et financement [Internet]. 2024 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/consommation-repartition-et-financement#:~:text=Enfin%252C%2520une%2520%2520%2520C3%A9tude%2520men%2520%2520en,augmentait%2520de%252027%2520%2525%2520en%2520Allemagne>
99. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net): Annual Epidemiological Report for 2021 [Internet]. 2021 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net_AER_2021_final-

rev.pdf

100. Le Pharmacien de France. Collecte des MNU : Moins en quantité, plus en qualité [Internet]. 2020 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <http://www.lepharmaciendefrance.fr/actualite-web/collecte-des-mnu-moins-en-quantite-plus-en-qualite>

101. Haute Autorité de Santé (HAS). Actualisation des recommandations : Synthèse et organisation [Internet]. 2023 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-03/reco436_actualisation_des_recos_synthese_et_organisation__mel.pdf

102. Académie nationale de Pharmacie. Pénuries de médicaments : Livre blanc (synthèse) pour une gouvernance cohérente et pérenne, qui assure la viabilité économique des médicaments anciens indispensables [Internet]. 2023 févr [cité 16 août 2024]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/LIVRE_BLANC_PENURIES_MEDICAMENTS_A_NP_02__2023.PDF

103. European Commission. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC [Internet]. 2023 avr [cité 16 août 2024]. Report No.: COM(2023) 192 final. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52023PC0192>

104. Légifrance. Article L162-17-4 du Code de la sécurité sociale [Internet]. juill 1, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685804

105. Cespharm. Bon usage du médicament [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/espace-thematique/Bon-usage-du-medicament>

106. Santé publique France. Consommation d'antibiotiques et antibiorésistance en France en 2020 [Internet]. 2021 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/consommation-d-antibiotiques-et-antibioresistance-en-france-en-2020#block-391132>

107. Ipsos-LEEM. Confiance dans le secteur et le médicament [Internet]. Étude Smartbus; 2019 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-03/Ipsos%2520pour%2520LEEM-Smartbus%2520Confiance%2520secteur%2520et%2520m%C3%A9dicament-nov%25202019.pdf>

108. International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP Summit on Medicines Shortage

[Internet]. 2013 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_Summit_on_Medicines_Shortage.pdf

109. Le Figaro. Va-t-on durablement manquer de médicaments en France ? [Internet]. 2022 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/societes/va-t-on-durablement-manquer-de-medicaments-en-france-20221205>

110. Public Sénat. Pénurie de médicaments : quelles solutions émergent des différents rapports ? [Internet]. 2023 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.publicsenat.fr/actualites/sante/penurie-de-medicaments-queelles-solutions-emergent-des-differents-rapports#:~:text=Le%203%20septembre%20dernier%2C%20le,risque%20de%20rupture%20de%20stock>

111. EMA. Public consultation concerning the EU template for GMP non-compliance statement [Internet]. 2018 mars [cité 15 août 2024]. Report No.: EMA/189939/2018. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/wc500246646_en.pdf

112. Les Échos. Fin d'année à risque pour les pénuries de médicaments [Internet]. 2022 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/fin-dannee-a-risque-pour-les-penuries-de-medicaments-1889310>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : Bisiaux

Prénom : Charles

Titre de la thèse :

PÉNURIE DES MÉDICAMENTS : UN ENJEU DE SANTE PUBLIQUE

Mots-clés : pénurie de médicaments, accès aux traitements, réglementation pharmaceutique, gestion des stocks, relocalisation de la production et coordination européenne

Résumé :

La pénurie des médicaments est un problème complexe et croissant pour les systèmes de santé modernes. Exacerbée par la mondialisation et les pressions économiques, elle compromet l'accès aux traitements et la qualité des soins. Les causes de ces pénuries sont multiples, englobant des facteurs industriels, économiques, structurels et réglementaires. Pour y remédier, des solutions telles que la gestion proactive des stocks, des réformes réglementaires et la relocalisation de la production sont envisagées. L'efficacité de ces mesures repose sur une coordination renforcée à l'échelle européenne et nationale.

Membres du jury :

**Président et
Directeur de
thèse :**

Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT
Professeur des Universités
Législation et Déontologie Pharmaceutique
Faculté de Pharmacie de Lille

**Membres
extérieurs :**

Monsieur le Docteur Damien Lannoy
Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers
Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
Faculté de Pharmacie de Lille

Madame le Docteur Ophélie Agneray
Docteur en Pharmacie