



Pourquoi les patients ne peuvent-ils pas bénéficier des médicaments dont ils ont besoin ? Comment en est-on arrivé là ?

Les pénuries de médicaments avant la crise sanitaire

La naissance d'une alerte

Avec la forte augmentation ces dernières années des ruptures (+ 92 % les cinq dernières années selon les données de l'ANSM) et des tensions dans la chaîne d'approvisionnement en médicaments, plusieurs instances ont été missionnées ou se sont saisies du sujet. Plusieurs rapports, notamment de l'Académie nationale de pharmacie¹ en juin 2018 puis du Sénat² en septembre 2018, ont alerté sur les risques liés aux ruptures, analysé leurs causes (qu'elles soient la conséquence de ruptures de stock, de ruptures dans la chaîne de distribution ou de ruptures d'approvisionnement) et ont avancé des solutions. Il ne s'agit donc nullement d'un sujet nouveau. Rappelons qu'en 2011 déjà, Xavier Bertrand, alors ministre de la Santé, avait déjà proposé un plan d'action ayant notamment abouti à la création de plans de gestions des pénuries par les laboratoires.

La prise de conscience des autorités

Fortes des constats, en collaboration avec Édouard Philippe, Premier ministre, Agnès Buzyn, alors ministre des Solidarités et de la Santé, a présenté en juillet 2019 une feuille de route visant à lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. Cette feuille de route, prévoyant des actions devant se déployer jusqu'en 2022, compte 28 actions spécifiques, regroupées autour de quatre axes :

- promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs, du professionnel de santé au patient
- lutter contre les pénuries de médicaments par de nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament
- renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments
- mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

La nouvelle gouvernance nationale repose sur un comité de pilotage et sept groupes de travail rassemblant des représentants de l'ensemble des acteurs de santé. Les sept groupes thématiques, réunis sous l'égide de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

¹ https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

² <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>

de la Direction générale de la santé (DGS) et de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), ont chacun pour mission de travailler sur un ensemble d'actions issues de la feuille de route et de formuler des recommandations. Les thématiques retenues sont :

- transparence et qualité de l'information vers les professionnels de santé et les patients
- limiter l'impact des pénuries pour les patients
- optimisation des procédures d'achats en établissement de santé
- prévention et régulation des pénuries
- amélioration de la réponse industrielle : sécurisation de la chaîne d'approvisionnement (mission confiée à Jacques Biot, ancien président de l'École Polytechnique)
- coopération européenne
- groupe de réflexion transversal sur l'opportunité d'une solution public-privé.

Réunis à partir de septembre 2019, les groupes de travail devaient proposer leurs premières recommandations à l'été 2020 mais la crise sanitaire a mis leurs travaux à l'arrêt. Seul le groupe transversal sur un partenariat public-privé pour la production de médicaments essentiels n'a pas encore été réuni. Le modèle retenu semble être celui de Civica Rx, mis en place aux États-Unis en septembre 2018. Dans ce modèle, 12 grands groupes hospitaliers ont créé un laboratoire pharmaceutique à but non lucratif. Il est malheureusement fort probable qu'une adaptation française, sous l'égide de l'AGEPS, se heurte à la réalité des industriels français, en particulier pour les médicaments matures, qui représentent une forte proportion des ruptures, et dont les prix sont déjà très faibles.

Un arsenal réglementaire en évolution

Les pouvoirs publics ont à leur disposition tout un arsenal de mesures réglementaires et coercitives (plans de gestion des pénuries, statut de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), obligation pour les industriels d'informer l'ANSM, etc.) et de mesures palliatives (contingentements, reports de prescription sur des spécialités équivalentes, importations, etc.). À ces mesures, la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 est venue ajouter pour les industriels des obligations complémentaires (stocks de sécurité jusqu'à 4 mois, plans de gestion des pénuries pour l'ensemble des MITM, obligations d'importation avec paiement du surcoût), assorties de nouvelles sanctions financières.

On s'aperçoit toutefois des limites des solutions en aval qui, malgré toute la bonne volonté des acteurs de la chaîne, ne permettent pas de compenser les conséquences des pénuries. La mise en place de solutions en amont est donc indispensable et doit permettre d'agir sur les causes plutôt que sur les conséquences.

Des causes multifactorielles complexifiant l'analyse et imposant une réponse stratégique globale

Les rapports mentionnés plus haut ont analysé dans le détail les causes et facteurs des pénuries de médicaments. L'Académie nationale de pharmacie les regroupe en trois catégories distinctes :

- les facteurs économiques :
 - l'économie du secteur, avec des baisses de prix continues pour les médicaments anciens et indispensables afin d'absorber les prix des nouvelles thérapeutiques très coûteuses, couplées à une augmentation des coûts de production
 - la mondialisation de la production des principes actifs, produits à plus de 80 % hors de l'Espace économique européen, en particulier en Chine et en Inde

- le manque d'anticipation des besoins par les acheteurs et les établissements hospitaliers, incompatible avec les cycles de production
- des procédures d'achats à l'hôpital pas toujours adaptées (massification, concentration des acheteurs, mono-attribution, achats pour compte)
- les facteurs réglementaires :
 - la complexification progressive du cadre réglementaire des variations d'AMM
 - des complexités spécifiques aux médicaments orphelins
- les facteurs techniques et les aspects qualité (défauts qualité).

On le comprend, la multiplicité, la complexité et les implications des causes des pénuries de médicaments demandent des réponses élaborées et ne se résoudront pas spontanément en augmentant les stocks mis à disposition des professionnels de santé et des malades. Les solutions doivent prendre en compte l'ensemble des facteurs et atteindre un raffinement au moins aussi important que celui des causes pour être efficaces.

Les pénuries de médicaments dans le contexte de la crise sanitaire

Les difficultés que nous traversons mettent en lumière le caractère stratégique des entreprises productrices et des distributeurs en gros de produits de santé : sans approvisionnements, les patients et les professionnels de santé ne peuvent pas accéder aux médicaments dont ils ont besoin.

Une explosion de la demande en médicaments de réanimation

Lors de l'un de ses points presse quotidiens, Jérôme Salomon, directeur général de la santé, a annoncé que la demande en anesthésiques et médicaments de réanimation, dont le cisatracurium, le propofol ou le midazolam avait explosé, allant jusqu'à 50 fois la consommation habituelle. En effet, des fournisseurs ont vu leurs stocks fortement réduits, certains écoulant même en deux semaines l'équivalent de 18 mois de stock.

Il est important de noter que cette explosion de la demande se fait dans un contexte de concurrence entre la France et les autres pays, y compris les pays européens. Cependant, malgré les recommandations de la Commission européenne de lever les restrictions (cf. ci-dessous), la France a décidé le 21 avril 2020 de restreindre temporairement l'exportation de certains médicaments, dont les médicaments utilisés en réanimation.

Devant l'ampleur de la demande par les hôpitaux français, la cellule de crise Covid-19 du ministère des Solidarités et de la Santé, sous l'égide de l'État et par l'intermédiaire de Santé publique France, a décidé du rachat des stocks de cinq molécules indispensables (curares et hypnotiques) en lieu et place des hôpitaux. Ce rachat, auprès de l'ensemble des fournisseurs, aura lieu la semaine du 27 avril 2020 et les premières livraisons doivent avoir lieu le 30 avril 2020. Ce nouveau dispositif permettra de centraliser les approvisionnements des hôpitaux et d'optimiser la répartition des stocks disponibles en s'appuyant, pour la partie logistique, sur les dépositaires pharmaceutiques, en lien avec l'ANSM et les ARS.

Enfin, pour les médicaments essentiels à la prise en charge du Covid-19, l'ANSM a mis en place des facilités réglementaires, avec la procédure dérogatoire ECMP (*Exceptionnal Change Management Process*) d'une part pour l'approvisionnement en matières premières, réactifs, intermédiaires et

substances actives auprès de fournisseurs non mentionnés dans le dossier d'AMM, d'autre part pour le recours à des sites de fabrication ou de contrôle qualité non mentionnés dans le dossier d'AMM.

Un manque d'anticipation de la part de l'ensemble des acteurs

La planification des besoins constitue le principe de base de l'approvisionnement en produits de santé : le manque d'anticipation conduit inévitablement, si ce n'est à des ruptures, à des tensions d'approvisionnement lorsque les quantités disponibles sont insuffisantes. Cette planification, réalisée par les pharmaciens, ne doit plus être uniquement basée sur l'historique de consommation et doit pouvoir être adaptée en continu pour répondre aux besoins. Il existe des outils numériques qui peuvent l'améliorer. En période de crise, la capacité d'anticipation est toutefois indiscutablement réduite, les phénomènes de surstockage par les patients à la maison étant observés, comme pour le paracétamol.

Les industriels, par l'intermédiaire du Leem³ et du Gemme⁴, ont fait savoir qu'ils étudient toutes les pistes possibles pour assurer l'approvisionnement en médicaments indispensables à la prise en charge des patients atteints de Covid-19. Toutefois, même si les lignes de production dédiées tournent à plein régime et que les commandes sont contingentées, ils n'envisagent pas de réorienter les lignes de production compatibles avec la fabrication des produits en tension.

À l'avenir, c'est donc la réactivité de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement qu'il faudra améliorer, du producteur jusqu'au pharmacien. Des mesures d'accompagnement devront être mises en place.

Le travail de l'ombre des distributeurs en gros

Conformément aux missions que leur confère le code de la santé publique, les distributeurs en gros de produits de santé, malgré la crise, approvisionnent au quotidien et sur tout le territoire l'ensemble des établissements sanitaires et médico-sociaux publics et privés ainsi que les pharmacies d'officine en médicaments et dispositifs médicaux essentiels. Les dépositaires pharmaceutiques et les grossistes-répartiteurs font un travail essentiel et complémentaire, selon leurs spécificités. Il est d'ailleurs curieux que ces deux opérateurs n'aient pas été indistinctement reconnus en France comme des opérateurs de service essentiel dans la loi de transposition de la directive européenne *Network and Information System Security* (NIS).

Car pour résoudre les problématiques liées aux approvisionnements, il est indispensable de s'appuyer sur les compétences des distributeurs en gros, les véritables professionnels de la logistique en santé. Il faut donc leur donner les moyens de poursuivre leur activité. Cette vision d'ensemble, par les pouvoirs publics, de la chaîne d'approvisionnement, est malheureusement encore trop parcellaire, malgré les efforts de communication de ces entreprises.

L'importance de la réponse et de la coopération européenne

Dans une récente note⁵, le réseau d'agences européennes et indépendantes de conseil en affaires publiques de la santé The Health Link, a fait un point très détaillé sur les mesures prises dans différents pays européens pour lutter contre le Covid-19. De son côté, au niveau communautaire, la Commission européenne a publié le 7 avril 2020 des recommandations sur l'optimisation de l'approvisionnement

³ https://www.leem.org/sites/default/files/2020-04/QA%20p%C3%A9nuries_%209%20avril%202020_0.pdf

⁴ http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/cp_gemme_du_8_avril_2020.pdf

⁵ <https://www.nile-consulting.eu/drop/NL20200326TheHealthLink.pdf>

en médicaments durant la crise du Covid-19 ⁶. Ces orientations visent à rationaliser l'approvisionnement, la distribution et l'utilisation des médicaments vitaux et à en faciliter le transport afin d'éviter toute pénurie. Elles font partie du train de mesures prises par l'Union européenne afin d'assurer la disponibilité des fournitures et du matériel⁷.

Parmi ces mesures, citons la mise en place d'un nouveau système de partage d'information entre l'EMA et les industriels. L'objectif de l'i-SPOC (*Industry Single Point of Contact*) est de permettre à chaque groupe pharmaceutique de rendre compte directement à l'EMA des pénuries prévues ou actuelles, tant pour les produits disposant d'une autorisation de mise sur le marché centralisée que pour ceux autorisés au niveau national. Le réseau qui en résultera, ainsi que son animation, permettront la circulation d'une information fiable et à jour. Il n'existe en effet à l'heure actuelle pas de tableau de bord européen sur l'état des stocks. Les laboratoires pharmaceutiques devront toutefois bien sûr continuer de signaler ces pénuries aux autorités nationales compétentes, en France à l'ANSM. De fait, une réponse coordonnée à l'échelle communautaire est indispensable et toutes les mesures doivent être prises pour que les États membres se coordonnent afin de faciliter l'approvisionnement en produits de santé. La réponse économique à la crise sanitaire va en particulier être importante afin de garder en France les prix des médicaments à un niveau équivalent à ceux des autres pays européens, afin d'éviter toute concurrence entre les différents pays.

Les pénuries de médicaments après la crise sanitaire

À court terme, une forte inquiétude pour les approvisionnements à l'issue de la crise

Les soins courants, à l'hôpital comme en ville, sont actuellement suspendus dans leur quasi-totalité pour faire face à l'afflux de patients et pour éviter les contaminations. Avec la levée du confinement et le retour à une activité médicale normale, les médecins libéraux comme les établissements de santé devront faire face à un surcroît d'activité qui se traduira par un surcroît de besoins en médicaments. Les retards de prise en charge devront être rapidement rattrapés, accroissant considérablement la demande et générant des tensions qu'il est actuellement impossible d'anticiper. Ainsi, la crise actuelle ne doit pas occulter la possibilité d'une « crise après la crise ». Cette alerte est justifiée par :

- le recentrage de la production sur les seuls produits destinés à la prise en charge du Covid-19, pour répondre aux besoins actuels
- la difficulté à constituer les stocks nécessaires à la reprise de l'activité médicale normale
- un surstockage prévisible par les pharmacies à usage intérieur et les pharmacies d'officine, accroissant les tensions et les ruptures
- des risques certains de pénuries, aggravant les ruptures préexistantes dans la prise en charge
- un risque de perte de chance pour les patients, dans la continuité d'une crise déjà difficile.

À cet état de fait s'ajoutent, au niveau industriel :

- un approvisionnement en principes actifs tendu et complexifié, lié à une demande mondiale forte, en situation de pandémie, en particulier pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur
- des interdictions d'exportation dans certains pays (Inde notamment)

⁶ <https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-commission-guidelines-optimal-rational-supply-medicines-avoid.pdf>

⁷ https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/health/coronavirus-response/public-health_fr

- un taux d'absentéisme dans les usines pouvant être important en raison du confinement et des arrêts maladie.

S'ajoutent également, d'autre part, pour les établissements de santé :

- des contraintes financières considérables (les dotations supplémentaires ont été accordées uniquement pour les produits de santé nécessaires à la prise en charge du Covid-19)
- accrues par des pertes de revenus liées à l'arrêt des activités habituelles.

Un besoin d'informatisation et de numérisation de la logistique

À l'ère des métadonnées et de l'intelligence artificielle, peut-on imaginer l'absence d'utilisation généralisée d'un système d'information logistique qui permette de connaître les niveaux de stock des médicaments des hôpitaux et leur localisation ? La moitié seulement des établissements de santé est équipée d'un logiciel de gestion des entrepôts et des stocks. Consciente de ce manque, l'Agence nationale d'appui à la performance des établissements de santé et médico-sociaux (ANAP) a publié début 2020 une note présentant les enjeux de l'informatisation de la chaîne logistique des établissements⁸. Les bénéfices attendus sont considérables :

- soutenir la prise en charge des patients (fiabilité et sécurité de l'approvisionnement, suppression des tâches logistiques donc disponibilité accrue des professionnels au service des usagers, surfaces libérées pour les soins et les services associés)
- répondre aux besoins de qualité, de traçabilité et de certification
- améliorer l'expérience de l'utilisateur grâce à une prise en charge de qualité
- optimiser les coûts de la fonction logistique (enjeu identifié par ailleurs par la DGOS comme l'une des quatre grandes orientations du programme PHARE 2018-2022).

Il faudrait évidemment ajouter à ces bénéfices la diminution du nombre et de la portée des ruptures de médicaments induite par la meilleure gestion des stocks. On notera également parmi les solutions numériques la blockchain ainsi que la sérialisation pour se protéger des contrefaçons et des falsifications.

La constitution de stocks centralisés, sous l'égide des dépositaires pharmaceutiques

Dès 2014, bien avant l'ANAP, le Secrétariat général pour la modernisation de l'action publique (SGMAP), devenu depuis la Direction interministérielle de la transformation publique (DITP), avait mis en avant le besoin d'optimisation des circuits d'approvisionnement des établissements de santé, de mutualisation des plateformes logistiques à l'échelle des GHT et d'externalisation auprès de prestataires dédiés, en particulier pour les produits de santé⁹. Pour l'ANAP, cette dernière option représente le niveau de maturité des outils logistiques le plus élevé.

Sans aller jusqu'à l'externalisation de l'ensemble des opérations, permettre aux PUI de confier la réalisation de missions logistiques aux dépositaires pharmaceutiques, sur la base d'un cahier des charges, est une piste à exploiter. Certains acteurs ont compris que les bénéfices seraient considérables, en termes économiques comme en termes de santé publique. Alliant une gestion continue des flux de distribution de l'amont à l'aval, une gestion centralisée des stocks dans un contexte de massification des appels d'offres et de globalisation des flux, une combinaison des statuts

⁸ <http://ressources.anap.fr/numerique/publication/2704-partager-les-experience-dinformatisation-de-la-chaîne-logistique>

⁹ https://www.achatpublic.info/sites/default/files/document/documents/rapport_sgmmap.pdf?from=recherche&page=415&sort_by=created&sort_order=DESC

pharmaceutiques unique dans la chaîne du médicament, les dépositaires pharmaceutiques sont les experts de la logistique des produits de santé.

Le nécessaire retour à une indépendance sanitaire

L'un des groupes de travail issus de la feuille de route ministérielle sur les ruptures a pour objectif d'envisager les conditions de la relocalisation de la production de principes actifs sur les territoires français et européen. Cette mission a été confiée par le Premier ministre Édouard Philippe à Jacques Biot, ancien président de l'École Polytechnique. Son rapport, rendu peu de temps avant la crise sanitaire, n'a pas encore été rendu public, mais doit faire des propositions qui permettront à la France et à l'Europe de reconquérir une indépendance sanitaire et stratégique que les circonstances ont rendue indispensable.

La relocalisation pose toutefois la question des coûts de production, la compétitivité étant au cœur de notre système économique. La question du prix de vente des médicaments se posera inévitablement. Dans son rapport de juin 2018, l'Académie nationale de pharmacie avance plusieurs propositions de mesures économiques (taxe à l'importation en Europe de substances actives fabriquées hors Europe, crédit d'impôt production, financement de la recherche, harmonisation européenne des AMM). Au-delà des mesures incitatives se posera la question d'une politique industrielle enfin déconnectée du prix des médicaments avec un accompagnement économique de l'outil et une politique de prix équitable.

Comme le rappelle la Direction générale du trésor dans le dernier rapport annuel du commerce extérieur¹⁰, la balance commerciale de la France est négative alors que celle de l'industrie pharmaceutique est positive. Elle note d'ailleurs qu'en dehors du secteur de l'aéronautique, le secteur pharmaceutique fait partie des cinq principaux secteurs excédentaires de la France, juste derrière l'agro-alimentaire. Avec le récent pic de chômage, exporter des médicaments de qualité permettra d'obtenir des externalités positives sur l'emploi et la compétitivité prix, et sur l'image de la France à l'international, comme la Chine avec ses masques.

Enfin, souhaitée par les responsables publics comme par les industriels, la relocalisation de la production et l'indépendance sanitaire devront faire partie des mesures présentées par le gouvernement à l'issue de la crise. L'Union européenne devra elle aussi s'en saisir. Mais quel sera l'horizon temporel d'une telle politique ?

¹⁰ <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2c7eaae5-7a97-4cbf-9d85-7ae9b05b36fd/files/7cba2edc-fd9a-430c-a92f-12514424b6cb>