

Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé

Rapport

Thierry de MAZANCOURT et Robert PICARD

Membres du conseil général de l'économie, de l'industrie, de l'énergie et des technologies



**CONSEIL GÉNÉRAL DE L'ÉCONOMIE
DE L'INDUSTRIE, DE L'ÉNERGIE ET DES TECHNOLOGIES**

N°2021/07/CGE/SG/MA

Dominique GIORGI

Membre de l'inspection générale des affaires sociales



**INSPECTION GÉNÉRALE
DES AFFAIRES SOCIALES**

N°2021-058R

Décembre 2021

SYNTHÈSE

Le problème des pénuries de produits de santé, médicaments et dispositifs médicaux, est ancien et perdure, malgré les nombreux rapports, propositions et plans d'actions publics sur le sujet.

Réduire notre dépendance en matière de produits sensibles, accroître l'autonomie de nos secteurs stratégiques : ces enjeux sont particulièrement illustrés par le secteur de la santé. En effet, on y observe des symptômes inquiétants, tensions d'approvisionnement, voire ruptures de stocks de plus en plus fréquents, que la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid a mis en exergue. La crise a ainsi vu l'explosion de la demande de médicaments (notamment ceux utilisés en anesthésie et réanimation) et produits clé (masques, gants, mais aussi respirateurs) pour cette pathologie. Elle a révélé à la fois la vulnérabilité des chaînes de production et, dans certains domaines, la dépendance structurelle vis-à-vis de fournisseurs non européens.

- Il est vrai que, en la matière, de nombreuses initiatives avaient été prises, renforcées depuis la crise, mais sans que s'en dégage une politique publique globale cohérente, et sans que des résultats tangibles soient encore perceptibles.

La prise de conscience des risques encourus s'est ainsi traduite par un certain nombre d'initiatives ou programmes : identification de « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM¹), associée à certaines mesures de sécurisation d'approvisionnement (2016-2017, mesures renforcées en 2020-2021), Feuille de route « lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France » (2019-2022); mesures prises à l'occasion de la crise sanitaire et dans le cadre du plan de relance, notamment des appels à projet ou à manifestation d'intérêt (AAP et AMI, 2020-2021) ; orientations dans l'avenant au contrat stratégique de filière « industries et technologies de santé » (2021-2022) ; annonces du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) (juin 2021) concernant l'indépendance sanitaire.

- Dans ce contexte, le cadre européen s'impose de façon de plus en plus évidente, tant la sophistication croissante des produits de santé, la mondialisation et la complexité des chaînes de valeur rendent improbable une indépendance stratégique uniquement nationale. Interpellée par la crise, la Commission reconnaît l'intérêt d'une indépendance européenne dans certains domaines stratégiques, dont la santé.

La Commission a d'abord présenté, fin 2020, trois propositions de règlements nouveaux visant à renforcer la coordination des politiques en cas de crises sanitaires au sein de l'Union européenne portant sur : les menaces transfrontières graves sur la santé, un mandat révisé pour le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, et l'Agence européenne des médicaments.

Elle a proposé une stratégie pharmaceutique et lancé un « dialogue structuré » (mené au premier semestre 2021), avec toutes les parties prenantes, en vue de mieux connaître les chaînes d'approvisionnement et leurs vulnérabilités. La stratégie présentée consacre notamment un chapitre aux soutiens à l'industrie et un chapitre à l'amélioration de la résilience du système de santé européen.

¹« médicaments ou 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 », code de la santé publique, article L5111-4

Parallèlement, le 16 septembre 2021, après de nombreuses consultations, la Commission a décidé de créer en son sein une autorité de préparation et de réaction aux situations d'urgence sanitaire (Health Emergency preparedness and Response Authority, HERA), sur le modèle américain. Une des tâches explicitement confiées à l'HERA est de remédier aux vulnérabilités et aux dépendances stratégiques au sein de l'Union en matière de développement, de production, d'approvisionnement, de stockage ou de distribution de contre-mesures médicales.

Au total, la France doit résolument s'inscrire dans la stratégie européenne de reconquête de l'indépendance sanitaire. Mais elle doit aussi mener une politique nationale adaptée aux enjeux majeurs identifiés.

- Les besoins en produits de santé et leur nécessaire disponibilité pour les patients ont conduit les pouvoirs publics à prendre, depuis une quinzaine d'années, des mesures de sécurisation de l'approvisionnement.

Ces mesures reposent, de manière implicite ou explicite sur des critères de criticité thérapeutique (la pénurie de tel médicament mettrait-elle en jeu le pronostic vital du patient ?), adaptés le cas échéant aux circonstances de moment (une situation de pandémie rend-elle indispensable un produit qui ne le serait pas en temps normal ?). La deuxième approche domine dans le cas des dispositifs médicaux (DM).

Ces analyses ont ainsi amené à identifier en France deux catégories de produits, auxquelles correspondent des mesures différenciées de sécurisation :

- D'un côté, les produits jugés *a priori* nécessaires pour répondre aux situations d'urgence sanitaire font l'objet de la constitution de stocks stratégiques² et, le cas échéant de productions publiques. Certains DM sont identifiés dans le cadre de cette approche.
- De l'autre, l'aire beaucoup plus large des MITM, qui n'a pas son équivalent dans les DM. Les MITM font l'objet de mesures récentes de sécurisation (exigences de constitution de stocks de sécurité et de dépôt d'un plan de gestion des pénuries-PGP) qui permettent ainsi de constituer un important « bouclier préventif ».

Néanmoins, il n'apparaît pas possible, s'agissant de plusieurs milliers de MITM d'aller au-delà des mesures déjà adoptées, pour des raisons qui relèvent essentiellement des coûts potentiels de telles mesures, limitées au cadre national. Il convient donc, si l'on souhaite adopter des mesures encore plus fortes en termes de sécurisation des approvisionnements dans le cadre national, de se concentrer sur les produits les plus sensibles, au sens de l'impact de leur pénurie potentielle sur la santé des patients, et de la probabilité d'occurrence de telles pénuries.

- Dans ce cadre, la présente Mission lancée à l'initiative du Haut-commissariat au Plan poursuivait deux objectifs essentiels
 - Proposer une méthodologie d'identification des médicaments et dispositifs médicaux d'une criticité particulière, pour lesquels la continuité de l'approvisionnement doit être assurée, hors situation de crise, la valider en l'appliquant à quelques domaines particuliers et en apprécier la possibilité de généralisation, afin de donner rapidement aux pouvoirs publics les cibles prioritaires de la politique d'indépendance sanitaire,

² La constitution du stock stratégique de produits de santé destiné à répondre à des situations sanitaires exceptionnelles ne rentre pas dans le cadre du présent rapport.

- Proposer des solutions de nature à assurer la continuité d’approvisionnement pour les produits critiques identifiés, et déterminer les conditions, et le cadre de cohérence, de nature à favoriser leur généralisation.
- Si, depuis près de 10 ans, les recommandations se succèdent pour lutter contre les pénuries de médicaments et, qu’en parallèle, les tensions persistent voire s’accroissent, c’est sans doute en partie dû au fait qu’aucune liste de médicaments critiques n’a été établie, qui pourrait guider et prioriser les politiques à entreprendre. Forcément exposée à la contradiction, voire à la critique, une telle liste a été établie par exemple en Allemagne ou aux USA. Le travail de structuration des données recueillies par l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) auprès des exploitants de médicaments a récemment progressé et permet désormais des analyses. Entreprises par la Mission, elles ont permis de mettre en œuvre de façon probante une méthode d’identification de « médicaments critiques », par croisement de deux catégories de données :
 - Une appréciation par les cliniciens concernés de l’intérêt thérapeutique majeur et du caractère irremplaçable de certains médicaments,
 - Les caractéristiques de vulnérabilité des chaînes de production de ces produits, documentées dans les fichiers de l’ANSM: nombre d’exploitants, de fournisseurs et de sites de production, localisation de la fabrication des principes actifs et de la production du produit fini.

L’exercice a été mené à son terme pour deux aires thérapeutiques : cardiologie (pour certaines indications) et anesthésie-réanimation, et a ainsi permis d’identifier les priorités immédiates d’action publique qui devraient être retenues. Sa généralisation à l’ensemble des aires thérapeutiques requerra l’adaptation et l’automatisation de certains outils de traitement de données.

La transposition aux dispositifs médicaux des mesures adoptées pour le secteur du médicament est loin d’être évidente. La possibilité d’établir une liste de DM critiques n’est pas exclue, mais aucun Etat Membre n’en a produit en Europe. La Mission fait néanmoins une proposition pragmatique, partant de l’identification de DM jugés indispensables en situation de crise sanitaire, et de vulnérabilités dans les chaînes de valeur, mais sans pouvoir prétendre à des analyses exhaustives, faute de données disponibles.

- S’agissant du recensement des pistes d’actions envisageables, la Mission plaide pour un cadre d’action simple et adapté aux caractéristiques des vulnérabilités identifiées.

Elle préconise donc :

- de réserver les mesures de stockage stratégique et de production sous pilotage public aux produits utilisés en situations sanitaires exceptionnelles (comme c’est déjà le cas),
- d’étendre la production sous pilotage public (recours à la Pharmacie centrale des armées ou à des partenariats public-privé, leur faisabilité ayant été démontrée pendant la crise pour la production de curare), par anticipation, à certains produits critiques identifiés, et, par ailleurs, de cibler clairement sur ces produits les appuis publics à l’investissement dans le cadre des AMI ou AAP (modernisation ou relocalisation de l’appareil productif),
- de suivre et évaluer la mise en œuvre, pour l’ensemble des MITM, des mesures décidées récemment (PGP, stocks de sécurité),

- de conduire les industriels à adopter, pour l'ensemble de leur profession, un Système Qualité global, à l'instar des meilleures pratiques Qualité d'autres secteurs (certaines entreprises auditionnées par la Mission disposent déjà de ce type de Système) ; de généraliser l'élaboration de plans de continuité d'activité, appuyés sur ce Système Qualité et sur des analyses systématiques de risques (notamment dans la relation aux fournisseurs) ;
- d'adopter des allègements réglementaires de nature à favoriser la circulation intracommunautaire des produits de santé (équivalence des autorisations de mise sur le marché (AMM) pour des produits anciens et simplification des variations d'AMM, accès aux notices par QRcode) ou à éviter des pénuries (allongement du délai de mise en conformité au règlement européen dit MDR pour les dispositifs médicaux déjà présents sur le marché),
- enfin, de mener pour l'ensemble des produits, des politiques contextuelles propres à éviter les situations de pénuries : la politique de fixation des prix peut davantage prendre en considération les produits critiques identifiés et l'empreinte industrielle nationale (comme une disposition législative l'autorise explicitement désormais), tandis que les politiques d'achat public pourraient éviter de contribuer, par certaines techniques utilisées (mono attribution de marché, clause d'achat pour compte, mauvaise identification des quantités) à créer des tensions d'approvisionnement, ou valoriser davantage les critères de sécurité d'approvisionnement.

La Mission a noté le caractère aujourd'hui plus ou moins opérationnel des actions déjà préconisées et les conditions nécessaires de leur mise en œuvre :

- certaines des mesures répertoriées sont déjà en vigueur (constitution de stocks stratégiques de produits destinés à des situations sanitaires exceptionnelles) ; la Mission n'a pas investigué davantage sur leur efficacité,
- d'autres sont en cours de mise en œuvre (PGP et constitution de stocks de sécurité au sein des entreprises), mais il conviendrait de doter l'ANSM des moyens de pilotage et d'investigation nécessaires (notamment en systèmes d'informations adaptés), sauf à courir le risque de défaillances,
- certaines sont pratiquées, mais devraient être mieux ciblées sur les produits prioritaires, doublement critiques d'un point de vue thérapeutique et d'un point de vue industriel (AMI et AAP portant sur des opérations d'investissement productif sur installations existantes, ou relocalisations),
- d'autres devraient être organisées de manière préventive et volontariste (production sous pilotage public), sauf à être contraint à recourir à des dispositifs périlleux, sous le coup de l'urgence ou de la crise,
- les mesures contextuelles décidées portant adaptation des techniques d'achat ou de fixation des prix des produits de santé devront être suivies d'effet, ce qui suppose une application pilotée et évaluée,
- Enfin, certaines de ces mesures, notamment de nature réglementaire, méritent d'être envisagées au niveau communautaire.

Globalement, la Mission souligne la nécessité d'un programme de rationalisation du système de collecte et de suivi des informations concernant l'approvisionnement en produits de santé. Ces deux dernières années, des initiatives non clairement coordonnées ont été prises par divers acteurs (l'ANSM, l'ordre des pharmaciens, les industriels du médicament, les centrales d'achats, les hôpitaux) sur la numérisation de l'information concernant les stocks, les tensions, les chaînes d'approvisionnement des produits de santé. La Mission préconise d'établir une cartographie globale des outils de gestion des stocks de médicaments, DM et diagnostics in vitro (DMDIV) contribuant à la

gestion des tensions et pénuries chez les acteurs publics aux différents niveaux, ainsi que des procédures numériques de collecte de données d'intérêt général en provenance des acteurs privés, et de définir une feuille de route de l'évolution de ces éléments pour en sécuriser et optimiser la valeur au service de la politique de traitement des vulnérabilités d'approvisionnement. Il convient de fixer à l'ANSM des objectifs en matière de systèmes d'information support du traitement des informations collectées et des processus d'anticipation et de traitement des pénuries en ligne avec les récentes orientations européennes, tout en la dotant des moyens adaptés pour atteindre ces objectifs à très court terme.

- En dernier lieu, la Mission relève la nécessité d'assurer une gouvernance interministérielle forte et pérenne pour gérer la problématique de prévention et de gestion des pénuries de produits de santé.

L'action publique pour lutter contre les pénuries, rétablir et maintenir au meilleur niveau notre souveraineté en matière de santé fait intervenir de nombreuses dimensions, compétences et domaines ministériels. A ce jour, aucun service ministériel, ni agence n'est apparu à la Mission en mesure d'assurer cette action avec une légitimité, une autorité et des moyens adaptés. La Mission plaide donc pour une coordination de l'ensemble des acteurs ministériels de la politique des produits de santé. Elle a examiné trois scénarios alternatifs d'organisation pour garantir la pérennité des objectifs et des moyens attribués à la politique d'indépendance sanitaire. La création d'une délégation interministérielle à l'indépendance sanitaire, dotée de moyens de pure impulsion et coordination, ne répondrait pas aux enjeux mis en évidence dans le présent rapport. La création d'une « Agence de la souveraineté sanitaire » (qui traiterait alors des seules questions de sécurisation des approvisionnements), pendant de l'agence de l'innovation en santé (AIS), dont la mise en place a été décidée suite au dernier CSIS, ou l'élargissement des compétences de cette dernière aux problématiques de traitement des vulnérabilités d'approvisionnement, apparaissent comme des solutions adaptées et permettraient une mise en synergie avec l'HERA. La seconde voie, plus simple à mettre en œuvre et porteuse de synergies est celle que recommande la Mission.

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|---|---|--------------------------|----------|---|-------------|
| Adopter de mesures de sécurisation prioritaire portant sur les produits critiques identifiés | | | | | |
| 1 | Généraliser rapidement la mise en œuvre de la méthode proposée d'identification des médicaments critiques sur le plan thérapeutique, dont la chaîne de production présente de fortes vulnérabilités, puis procéder à des mises à jours annuelles et élargir le cercle des consultations initiales, en particulier aux sociétés savantes et représentants des malades. | ANSM | 2022 | La méthode est décrite dans le texte du rapport. | Aucun texte |
| 2 | Pour les dispositifs médicaux, établir une liste de dispositifs médicaux critiques constituée de ceux inclus dans les stocks tactiques, enrichie de celle des dispositifs médicaux apparus critiques lors des crises successives. | ANSM | 2022 | La méthode est décrite dans le texte du rapport. | Aucun texte |
| 7 | Réserver certaines capacités de production de la Pharmacie centrale des armées pour la mettre en mesure d'anticiper également la réponse à des commandes adaptées et urgentes en cas de situation sanitaire exceptionnelle | Ministère des armées/MSS | 2022 | Définir et caractériser les médicaments critiques susceptibles correspondre à cette disposition : quantités possibles, type de fabrication, délais de réalisation. Définir les modalités de production industrielle à lancer en parallèle pour régulariser la situation et assurer un ajustement pérenne des capacités de production. | Aucun texte |
| 8 | Anticiper la montée en puissance de productions sous pilotage public, appuyées sur des partenariats public-privé afin de pallier les risques | MSS | 2022 | Pilotage nécessaire de l'ensemble des opérations par une équipe projet ministérielle et opérateur désigné (AGEPS, SPF...) | Aucun texte |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|----|--|----------------------|---|---|---|
| | <p>d’approvisionnement pour des médicaments critiques à chaîne de production vulnérable, ou en cas de carence des plans de continuité d’activité, et ainsi</p> <ul style="list-style-type: none"> - choisir un ou plusieurs opérateurs publics capables de piloter les partenariats de bout en bout, - prévoir en amont l’achat et le stockage de certains principes actifs correspondants à des produits critiques identifiés et/ou identifier des sources d’approvisionnement fiables et réserver régulièrement des quantités, - développer les cahiers des charges pharmaceutiques, - identifier un réseau de sous-traitants disposant de capacités de productions adaptées, susciter le développement de ces capacités si elles s’avèrent absentes, - tester régulièrement le dispositif de sous-traitance hors situation de crise. | | | | <p>Moyens budgétaires pour réserver les quantités, réduits grâce aux tests réguliers des moyens de production qui permettent de vendre ces productions.</p> |
| 9 | <p>Mobiliser de façon explicite des critères précis de modernisation et de flexibilité de l’outil de production dans les Appels à Manifestation d’Intérêt (AMI) et Appels à Projet (AAP) visant l’indépendance sanitaire, et les appliquer prioritairement aux listes de produits critiques identifiés et aux fragilités repérées dans l’analyse des plans de continuité d’activité des entreprises.</p> | MEFR | <p>Dès maintenant et au fur et à mesure de l’établissement des listes de produits critiques</p> | <p>Publier la liste des produits de santé critiques. Exiger, dans chaque dossier de réponse à un AMI ou un AAP, un chapitre explicitant la contribution attendue à l’indépendance sanitaire nationale sur les produits de santé critiques. Eventuellement établir une liste de critères de production qui peuvent contribuer à accroître l’indépendance sanitaire (à réduire la dépendance à l’égard de fabrication extra communautaire).</p> | Aucun texte |
| 10 | <p>Concernant spécifiquement la relocalisation de la production, orienter les Appels à Manifestation d’Intérêt (AMI) ou Appels à Projet (AAP) vers la sélection des principes actifs, intrants, et produits de santé susceptibles de pallier les vulnérabilités constatées à partir de la liste</p> | MEFR | <p>Dès maintenant et au fur et à mesure de l’établissement des listes de</p> | | |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|---|---|----------------------|--------------------------------|--|---|
| | de produits critiques ou établies lors des analyses de tensions ou des crises pour l'ensemble des produits. | | produits critiques | | |
| 11 | Etablir un suivi des projets industriels retenus dans les Appels à Manifestation d'Intérêt (AMI) et Appels à Projet (AAP) permettant d'établir un bilan périodique de l'atténuation des risques de pénurie. | MEFR | Dès maintenant | | Aucun texte |
| 12 | Assurer la sécurisation de la filière des produits issus du plasma thérapeutique, en s'assurant à la fois d'une disponibilité du plasma et de l'adaptation des capacités de production, des tarifs applicables et des techniques d'achat. | MSS/MEFR | | | |
| Favoriser un fonctionnement plus souple et sur des entreprises, notamment pour développer des Systèmes de Qualité de haut niveau | | | | | |
| 3 | Evaluer la mise en œuvre des mesures relatives à l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP). | ANSM | 2022 et échéance semestrielle | L'évaluation la plus simple est quantitative. En amont, l'ANSM doit se doter d'un gestionnaire de base de données pour les médicaments. Cette base comportera : <ul style="list-style-type: none"> • au moins un champ « PGP : Oui/Non », avant d'être complétée par des champs permettant d'apprécier la qualité des PGP (par exemple selon les lignes directrices du 22 juillet 2021) • au moins un champ sur le niveau de stock constitué, avant éventuellement d'être complétée selon les directives qui émaneront de l'Union Européenne. Avec plusieurs milliers de MITM, ce sont autant de PGP qui sont attendus. L'ANSM n'aura pas les moyens de les vérifier directement et devrait en conséquence faire appel à l'appui d'experts extérieurs. | Aucun texte. Moyens supplémentaires pour l'ANSM |
| 4 | Evaluer régulièrement le niveau des stocks de sécurité constitués par les entreprises et leur disponibilité. | ANSM | 2022 et échéance trimestrielle | | |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|----|--|----------------------|---|--|---|
| | | | | Pour les stocks, une solution simple consiste à étendre le champ d'utilisation de la plateforme Trackstock déjà utilisée par les industriels, et qui pourrait être ouverte à tous les gestionnaires de stocks ainsi qu'aux dispositifs médicaux. | |
| 5 | Laisser aux entreprises du secteur Industries et technologies de santé un délai de trois ans pour passer de leur système qualité produit actuel à un Système Qualité interne étendu et de haut niveau, couvrant en particulier la sécurité des chaînes de valeur et les relations fournisseurs; prévoir une intervention réglementaire imposant sa mise en place en cas d'échec constaté au terme de ce délai. | MEFR | Mars 2022 et jalonnement annuel jusqu'à mars 2025 | Demander aux syndicats professionnels de se saisir de la question (éventuellement comparer avec ce qui est fait dans l'aéronautique qui a adopté en propre un référentiel qualité distinct du règlement public de sécurité et compatible avec ce règlement) et de proposer un jalonnement pour au moins deux étapes : <ol style="list-style-type: none"> 1. Définition des caractéristiques clef du référentiel, au plus tard en mars 2023 2. Mise en place d'un référentiel respectant les caractéristiques clef, au plus tard en mars 2025 Au terme de la première étape, la réglementation française évoluerait pour rendre la mise en place du référentiel obligatoire dans le délai prévu par le jalonnement. En cas d'échec de franchissement de la première étape, le régulateur définira lui-même les caractéristiques clef du référentiel et rendra obligatoire la mise en application d'un référentiel conforme pour toute AMM postérieure au 31 mars 2025. | Décret à l'horizon 1 ^{er} trimestre 2023 pour rendre obligatoire la conformité du Système Qualité à un référentiel |
| 6 | Adopter des allègements réglementaires destinés à faciliter la circulation européenne des produits de santé ou prévenir des causes potentielles de pénuries : -Pour les variations d'Autorisations de Mise sur le Marché, expérimenter les directives Q12 du Conseil International | DGS/ANSM | 2022 | Expérimenter les directives de l'ICH Q12 : cf texte du rapport. | Aucun texte |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|----|---|---|-------------------------|--|--|
| | <p>d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain;</p> <p>- Transposer aux dispositifs médicaux les principes de l'ICH Q12 ;</p> <p>-Reconnaître par équivalence les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments critiques dont le brevet est tombé dans le domaine public ;</p> <p>-Pour les médicaments uniquement hospitaliers, expérimenter l'accès aux notices par QRcode ;</p> | <p>DGS/ANSM</p> <p>DGS/ANSM</p> <p>DGS/DGOS/ANSM/commission</p> | <p>2022</p> <p>2022</p> | <p>En parallèle, l'ANSM devrait, via le groupe de coordination en matière de dispositifs médicaux et avec l'appui des pouvoirs publics (DGS, SGAE), demander la transcription de ces directives dans les règlements européens du médicament, du DM et du DMDIV.</p> <p>Pour les médicaments hospitaliers : En accord avec l'agence européenne du médicament et les industriels concernés, déterminer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des pictogrammes qui permettent de répondre aux exigences d'étiquetage de manière universelle (articles 54 et 62 du code communautaire pour les médicaments humains) ; • un système unique de codification par lecteur optique qui donne accès, pour chaque médicament, à l'ensemble des notices telles que prévues à l'article 59 du code dans chacune des langues des pays pour lesquels le médicament a été autorisé. <p>Les dispositions ci-dessus ne semblent pas contrevénir à la lettre du code européen. Cependant, par sécurité, la Commission pourrait</p> | <p>Eviter de passer par une loi ; préférer les règlements européens modifiés en conséquence</p> <p>Aucun texte. Avis de la Commission par sécurité</p> |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|---|---|-----------------------------|--|---|--|
| | <p>-Promouvoir une révision des dispositions transitoires du règlement européen 2017/745 dit MDR afin de prendre en compte la capacité des industriels et des organismes notifiés à constituer et valider les dossiers de renouvellement des certificats.</p> | DGS/commission | Initiative Commission/sollicitation PFUE | <p>émettre un avis formel indiquant que ce type de notice (une notice dans la boîte dans une langue officielle de l'UE choisie par le fabricant complétée par un codage optique donnant accès à l'ensemble des notices dans les langues des pays où le médicament est autorisé) respecte le code européen.</p> <p>Sous réserve d'examen juridique plus approfondi, l'allongement du délai de mise en conformité des DM s'obtient par une modification des alinéas 2 et 4 de l'article « dispositions transitoires » du règlement 2017/745 sur les DM (article 120).</p> | Modification d'un article dans le règlement européen |
| Adopter des mesures contextuelles favorables aux relocalisations ou évitant des pénuries | | | | | |
| 13 | <p>Evaluer précisément la mise en œuvre et les effets concrets des mesures en cours d'adoption pour adapter les techniques d'achats (multi attribution, application des clauses d'achat pour compte, identification des quantités commandées, utilisation des critères logistique et de sécurité d'approvisionnement), dans le cadre de la Feuille de route de prévention des pénuries de 2019. Si ces effets devaient affecter fortement les gains sur achats réalisés, en tenir compte dans la fixation de l'ONDAM hospitalier.</p> | MSS | | <p>La DGOS devrait de doter d'une contrathèque alimentée par les appels d'offres lancés dans le domaine des produits de santé et vérifier ainsi la mise en œuvre de l'adaptation recommandée des techniques d'achat.</p> <p>Une mission d'inspection pourrait être diligentée pour vérifier concrètement la mise en œuvre et ses effets.</p> | Aucun texte |
| 14 | <p>Sur le modèle du CIVICA Rx américain, expérimenter, sur initiative d'établissements hospitaliers en exprimant le besoin, la création et le fonctionnement d'une entité spécifique destinée à acheter, stocker, redistribuer certains produits de santé jugés prioritaires, voire, si elle est dotée du statut d'établissement pharmaceutique, à en assurer la production, directement ou par sous-traitance.</p> | Etablissements hospitaliers | - | <p>Constitution d'un groupement de coopération sanitaire à l'initiative des établissements hospitaliers concernés.</p> | Aucun texte |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|--|---|----------------------------|---------------------------------------|--|---|
| 15 | Evaluer précisément la mise en œuvre par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les effets concrets des orientations et textes applicables en matière de fixation des prix des produits de santé et d'accord de crédits Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS). | MSS/MEFR | Fin 2022 et annuellement | Un chapitre spécifique du rapport annuel du CEPS pourrait être consacré au compte rendu de mise en œuvre de ces dispositions. Il appartiendra aux membres du CEPS de vérifier l'avancement sur les différents sujets. | Aucun texte |
| S'inscrire dans l'environnement communautaire | | | | | |
| 18 | Pour garantir leur meilleure efficacité, passer à l'échelle communautaire un ensemble de mesures règlementaires de sécurisation des vulnérabilités d'approvisionnement : simplification des variations d'autorisation de mise sur le marché (AMM), équivalence des AMM de médicaments critiques anciens, notice accessible par QR code pour les médicaments hospitaliers, adaptation du règlement 2017/745 sur les dispositifs médicaux, dit MDR | DGS/SGAE/com mission | Présidence française de l'UE et suite | Cf recommandation n°6 | |
| 19 | Pour garantir leur meilleure efficacité, passer à l'échelle communautaire un ensemble de mesures opérationnelles de sécurisation des vulnérabilités d'approvisionnement : partage d'informations sur les tensions et ruptures, recherche de critères communs pour l'établissement de listes de produits critiques, mise en place de plans de continuité d'activité, élargissement d'Appels à Manifestation d'Intérêt dans le cadre de projets importants d'intérêt européen commun (PIIEC). | ANSM, DGS/SGAE/com mission | Présidence française de l'UE et suite | Partage d'informations sur les tensions et ruptures : s'approprier le dispositif européen prévu pour les crises et en étendre l'usage à toutes les tensions et ruptures, même uniquement nationales, dans nos relations avec les industriels et avec l'Europe (Agence du médicament et HERA). Listes de produits critiques : communiquer sur la démarche mise en place en France Plans de continuité d'activité : communiquer sur la démarche mise en place en France ; inviter les industriels français à étendre la démarche | Règlement européen en cours de publication, à appliquer Compléter le code européen du médicament pour rendre obligatoire la mise en place d'un Système |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|----|---|----------------------|------------------------------|--|---|
| | | | | Qualité à l'industrie européenne et la Commission à accompagner le mouvement : <ul style="list-style-type: none"> • Mise en place d'un système Qualité totale (cf recommandation n°5) • Etablissement de plans de continuité d'activité pour les produits critiques • Déclarations des stocks y compris intermédiaires pour les produits critiques. | Qualité, l'émission de plans de continuité d'activité, les déclarations de stocks y compris intermédiaires. |
| 20 | Inscrire les dispositifs de déclaration des ruptures ou des risques de rupture, pour les médicaments comme potentiellement pour les dispositifs médicaux, dans le cadre des récentes orientations de l'UE, tant au plan de la codification des données recueillies (état des stocks, de la demande des clients, signalement des tensions et ruptures) que de la compatibilité avec le dispositif de déclaration à l'agence européenne du médicament - base de données européenne d'approvisionnement en médicaments (EUMSD) y compris au niveau de l'automatisation et de la sécurisation des échanges. | ANSM | 2022 | Appliquer le règlement européen Mettre à niveau les ressources et compétences de l'ANSM en matière de système et technologies de l'information (Cf. Recommandation 16) | Règlement européen en cours de publication, à appliquer |
| 21 | Profiter de la présidence française de l'Union européenne pour amorcer la mise en œuvre des recommandations 18, 19 et 20. | MSS/SGAE | Présidence française de l'UE | | Aucun texte |

| n° | Recommandation | Autorité responsable | Échéance | Faisabilité | Support |
|---|---|----------------------|-------------------|---|-------------|
| Se doter d'une gouvernance et des outils de pilotage adaptés | | | | | |
| 16 | Fixer à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) des objectifs en matière de systèmes d'information support du traitement des Etats Des Lieux (EDL) et des processus d'anticipation et de traitement des pénuries, dans l'alignement des récentes orientations européennes (Cf. Recommandation 20). La doter des moyens adaptés pour atteindre ces objectifs à très court terme. | MSS/DGS | Début 2022 | Moyens nécessaires à l'ANSM (régie ou plus surement recours à un appui au développement et installation d'outils adaptés) | Aucun texte |
| 17 | Etablir une cartographie globale des outils de gestion des stocks de médicaments, dispositifs médicaux et diagnostics in vitro contribuant à la gestion des tensions et pénurie chez les acteurs publics aux différents niveaux, ainsi que des procédures numériques de collecte de données d'intérêt général en provenance des acteurs privés. Définir une feuille de route de l'évolution de ces éléments pour en sécuriser et optimiser leur valeur au service de la politique de traitement des vulnérabilités d'approvisionnement. | ANSM | 2022 | Donner de la cohérence aux multiples demandes réglementaires faites aux industriels en matière de communication d'informations, de manière à éviter les redondances et les saisies multiples. Fiabiliser ces données et de sécuriser leur circulation. | Aucun texte |
| 22 | Elargir les compétences de l'agence de l'innovation en santé en créant une « agence de souveraineté en santé » chargée : de traiter les vulnérabilités d'approvisionnement de la France en produits de santé critiques existants pour rétablir la souveraineté, et de dynamiser l'innovation en santé pour assurer le maintien de la souveraineté dans le futur | MSS/MEFR/MES R/SGDSN | Décret début 2022 | Arbitrage interministériel sur le principe, les moyens et le positionnement de la tutelle : rattachement ministériel (MSS), interministériel (MSS et MEFR) ou primo ministériel. Créer l'Agence par décret. D'autres prérogatives pourront lui être attribuées quand les règlements ou directives européens nouveaux seront en place et devront être appliqués. | Décret |

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| SYNTHESE | 3 |
| RECOMMANDATIONS DE LA MISSION | 9 |
| RAPPORT | 22 |
| 1 L'IDENTIFICATION DES VULNERABILITES D'APPROVISIONNEMENT EN PRODUITS DE SANTE CONSTITUE UN PREALABLE NECESSAIRE A LA MISE EN ŒUVRE DE POLITIQUES PREVENTIVES OU CORRECTIVES | 23 |
| 1.1 LES POUVOIRS PUBLICS DOIVENT SE Doter D'UNE METHODE D'IDENTIFICATION DE PRODUITS CRITIQUES | 23 |
| 1.1.1 <i>De nombreux exercices d'identification plus ou moins aboutis en France et à l'étranger</i> | 25 |
| 1.1.2 <i>Proposition d'une méthode simplifiée unique</i> | 28 |
| 1.2 SOUS RESERVE D'INVESTISSEMENTS RAISONNABLES, LA METHODE D'IDENTIFICATION DE PRODUITS CRITIQUES PROPOSEE PARAIT OPERATIONNELLE | 33 |
| 1.2.1 <i>Application de la méthode d'identification de médicaments critiques</i> | 33 |
| 1.2.2 <i>Application à quelques exemples de dispositifs médicaux</i> | 36 |
| 1.3 L'ANALYSE SYSTEMATIQUE DES CAUSES DE RUPTURES DE STOCKS ET DE LA NATURE DES VULNERABILITES D'APPROVISIONNEMENT EST INDISPENSABLE A L'ADOPTION DE POLITIQUES APPROPRIEES | 39 |
| 1.3.1 <i>Typologie des ruptures et nature des vulnérabilités</i> | 39 |
| 1.3.2 <i>Outils de déclaration des ruptures ou risques de rupture</i> | 43 |
| 2 LES SOLUTIONS DE NATURE A ASSURER LA CONTINUTE D'APPROVISIONNEMENT POUR LES PRODUITS CRITIQUES SONT IDENTIFIEES MAIS DOIVENT ETRE MIEUX ORGANISEES, CIBLEES ET PILOTEES | 44 |
| 2.1 DANS LE CADRE DES TRAVAUX MENES DEPUIS PLUSIEURS ANNEES SUR LES RUPTURES D'APPROVISIONNEMENT, DE NOMBREUSES SOLUTIONS ONT ETE AVANCEES, DONT LES DEGRES DE MISE EN ŒUVRE VARIENT | 44 |
| 2.1.1 <i>Les mesures de prévention ou correction de pénuries et leur état de mise en œuvre</i> | 44 |
| 2.1.2 <i>Les mesures de relocalisation ou de développement de capacités territoriales</i> | 51 |
| 2.2 POUR UN CADRE D'ACTION SIMPLE ET ADAPTE AUX CARACTERISTIQUES DES VULNERABILITES IDENTIFIEES..... | 54 |
| 2.2.1 <i>Des mesures favorisant un fonctionnement plus souple et sûr des entreprises, notamment grâce au développement de Systèmes Qualité de haut niveau</i> | 55 |
| 2.2.2 <i>Des mesures de sécurisation supplémentaires portant sur les produits critiques identifiés : pilotage public de certaines productions, appui à l'adaptabilité et à la relocalisation de l'outil industriel</i> | 59 |
| 2.2.3 <i>Des mesures contextuelles favorables aux relocalisations ou évitant des pénuries : achats publics, fixation des prix des produits et systèmes d'information de pilotage</i> | 64 |
| 2.2.4 <i>Présentation de synthèse du cadre d'actions préconisé et exemples d'application à deux produits critiques</i> | 71 |
| 3 LES POLITIQUES NATIONALES D'INDEPENDANCE SANITAIRE DOIVENT S'INSCRIRE DANS UN ENVIRONNEMENT COMMUNAUTAIRE PORTEUR DE SYNERGIES | 75 |
| 3.1 CERTAINES MESURES DE LUTTE CONTRE LES VULNERABILITES D'APPROVISIONNEMENT EN PRODUITS DE SANTE DOIVENT ETRE APPREHENDEES AU NIVEAU COMMUNAUTAIRE | 75 |
| 3.1.1 <i>Les mesures d'adaptation réglementaire</i> | 75 |
| 3.1.2 <i>Les mesures de nature opérationnelle</i> | 76 |
| 3.2 A LA SUITE DE LA CRISE SANITAIRE, L'UE A ENGAGE LA MISE EN ŒUVRE D'UNE STRATEGIE DE SECURISATION D'APPROVISIONNEMENT EN PRODUITS DE SANTE | 79 |
| 3.2.1 <i>Projet de règlement européen relatif à la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux</i> | 79 |
| 3.2.2 <i>Communication d'une Stratégie pharmaceutique pour l'Europe et « Dialogue structuré » sur la sécurité des approvisionnements en Europe</i> | 80 |
| 3.2.3 <i>Création d'une Health Emergency Response Authority (HERA) sur le modèle de la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) américaine</i> | 81 |
| 3.3 LES OBJECTIFS POSSIBLES DE LA PRESIDENCE FRANÇAISE DE L'UNION EUROPEENNE..... | 81 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 4 | LA POLITIQUE D'INDEPENDANCE STRATEGIQUE DES PRODUITS DE SANTE DEVRAIT ETRE PORTEE PAR UNE GOUVERNANCE PERENNE | 82 |
| 4.1 | LA GOUVERNANCE ACTUELLE EST ECLATEE ET PEU ADAPTEE A UN PILOTAGE PERENNE DES POLITIQUES D'INDEPENDANCE STRATEGIQUE | 82 |
| 4.1.1 | <i>La politique des produits de santé relève de logiques ministérielles distinctes</i> | 82 |
| 4.1.2 | <i>Une gouvernance interministérielle faible qui ne peut assurer en l'état un portage pérenne des politiques d'indépendance stratégique en produits de santé</i> | 84 |
| 4.2 | POUR UNE GOUVERNANCE INTERMINISTERIELLE IDENTIFIEE ET PERENNISEE DES POLITIQUES D'INDEPENDANCE STRATEGIQUE EN PRODUITS DE SANTE | 86 |
| 4.2.1 | <i>Les objectifs : une coordination de l'ensemble des acteurs ministériels de la politique de santé et des produits de santé.....</i> | 86 |
| 4.2.2 | <i>Les moyens : une « Agence de la souveraineté sanitaire » extension de l'Agence de l'Innovation en santé ...</i> | 87 |
| | LETTRES DE MISSION | 91 |
| | LISTE DES PERSONNES RENCONTREES | 99 |
| | ANNEXE 1 : METHODES D'IDENTIFICATION DE MEDICAMENTS CRITIQUES ET APPLICATION D'UNE METHODE SIMPLIFIEE UNIQUE A DEUX CLASSES DE MEDICAMENTS | 105 |
| 1 | METHODES D'IDENTIFICATION DE MEDICAMENTS CRITIQUES | 105 |
| 1.1 | DE NOMBREUX EXERCICES D'IDENTIFICATION PLUS OU MOINS ABOUTIS EN FRANCE ET A L'ETRANGER..... | 105 |
| 1.1.1 | <i>Des initiatives nombreuses</i> | 105 |
| 1.1.2 | <i>Des problématiques communes</i> | 112 |
| 1.2 | PROPOSITION D'UNE METHODE SIMPLIFIEE UNIQUE | 113 |
| 1.2.1 | <i>L'analyse de la criticité thérapeutique.....</i> | 113 |
| 1.2.2 | <i>L'analyse de la criticité industrielle.....</i> | 114 |
| 2 | APPLICATION DE LA METHODE D'IDENTIFICATION DE MEDICAMENTS CRITIQUES | 115 |
| 2.1 | CARDIOLOGIE | 116 |
| 2.1.1 | <i>La criticité thérapeutique</i> | 116 |
| 2.1.2 | <i>La criticité des chaînes de production des médicaments jugés critiques sur le plan thérapeutique</i> | 116 |
| 2.2 | ANESTHESIE REANIMATION | 118 |
| 2.2.1 | <i>La criticité thérapeutique</i> | 118 |
| 2.2.2 | <i>La criticité industrielle des médicaments jugés critiques sur le plan thérapeutique</i> | 119 |
| | ANNEXE 2 : EXEMPLES D'EXPLOITATION DES DONNEES DES ETATS DES LIEUX ANNUELS..... | 123 |
| 1 | MEDICAMENTS D'INTERET THERAPEUTIQUE MAJEUR (MITM) EXPLOITES EN FRANCE : SITES DE FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS ET SITES DE PRODUCTION..... | 125 |
| 1.1 | LOCALISATION DES SITES DE FABRICATION DES PRINCIPES ACTIFS DES MITM EXPLOITES EN FRANCE..... | 125 |
| 1.2 | LOCALISATION DES SITES DE PRODUCTION DES MITM EXPLOITES EN FRANCE..... | 128 |
| 2 | MITM RELEVANT DE L'AIRE THERAPEUTIQUE « CARDIOLOGIE », EXPLOITES EN FRANCE: SITES DE FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS ET SITES DE PRODUCTION | 130 |
| 2.1 | LOCALISATION DES SITES DE FABRICATION DES PRINCIPES ACTIFS DES MITM DE CARDIOLOGIE EXPLOITES EN FRANCE | 130 |
| 2.2 | LOCALISATION DES SITES DE PRODUCTION DES MITM DE CARDIOLOGIE EXPLOITES EN FRANCE | 130 |
| 3 | MEDICAMENTS CRITIQUES IDENTIFIES PAR LA MISSION : LOCALISATION DES SITES DE FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS | 131 |
| 3.1 | LOCALISATION DES SITES DE FABRICATION DES PRINCIPES ACTIFS POUR LES MEDICAMENTS CRITIQUES IDENTIFIES EN CARDIOLOGIE | 131 |
| 3.2 | LOCALISATION DES SITES DE FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS POUR LES MEDICAMENTS CRITIQUES IDENTIFIES EN ANESTHESIE REANIMATION | 132 |
| 4 | SITES DE PRODUCTION DES MITM EXPLOITES EN FRANCE, DONT UNE SOURCE AU MOINS DE PRINCIPES ACTIFS SE SITUE EN INDE | 133 |

| | | |
|----------------------------------|--|------------|
| 5 | MITM EXPLOITES EN FRANCE DONT DES SITES DE FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS ET DE PRODUCTION SONT SITUES SUR LE TERRITOIRE METROPOLITAIN | 134 |
| 5.1 | MITM EXPLOITES EN FRANCE DONT UN SITE DE FABRICATION DE PRINCIPES ACTIFS EST SITUE SUR LE TERRITOIRE METROPOLITAIN | 134 |
| 5.2 | MITM EXPLOITES EN FRANCE DONT UN SITE DE PRODUCTION EST SITUE SUR LE TERRITOIRE METROPOLITAIN | 136 |
| ANNEXE 3 : | OUTILS DE DECLARATION DES RUPTURES OU RISQUES DE RUPTURE | 139 |
| 1 | NUMERISATION DU PROCESSUS DE RECUEIL..... | 139 |
| 2 | RESSOURCES MOBILISEES | 142 |
| 3 | COMPETENCES INFORMATIQUES..... | 144 |
| 4 | AXES D'AMELIORATIONS | 144 |
| ANNEXE 4 : | PARANGONNAGE DES SOLUTIONS MISES EN ŒUVRE POUR TRAITER LES PROBLEMES DE VULNERABILITES D'APPROVISIONNEMENT EN PRODUITS DE SANTE..... | 147 |
| SIGLES UTILISES | | 151 |
| DOCUMENTS CONSULTES | | 153 |

RAPPORT

Introduction

Le présent rapport est consacré à l'analyse des vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé, médicaments et dispositifs médicaux. Saisis par le ministre des solidarités et de la santé (lettre du 29 juin 2021) et la ministre déléguée auprès du ministre de l'économie, chargée de l'industrie (lettre du 19 juillet 2021), l'Inspection générale des affaires sociales et le Conseil général de l'économie ont diligenté une mission d'expertise à la demande du Haut-commissariat au plan. C'est sous son égide que les investigations ont été menées. Néanmoins, les constats et propositions du présent rapport sont ceux de la Mission et n'engagent pas le Haut-Commissariat au Plan.

Dans ce cadre la lettre de mission adressée à l'IGAS et au CGE comportait deux aspects principaux :

- Proposer une méthodologie d'identification des médicaments et dispositifs médicaux d'une criticité particulière, pour lesquels la continuité de l'approvisionnement doit être assurée, hors situation de crise, la valider en l'appliquant à quelques domaines particuliers et en apprécier la possibilité de généralisation, afin de donner rapidement aux pouvoirs publics les cibles prioritaires de la politique d'indépendance sanitaire,
- Proposer des solutions de nature à assurer la continuité d'approvisionnement pour les produits critiques identifiés, et déterminer les conditions, et le cadre de cohérence, de nature à favoriser leur généralisation.

Le problème des pénuries de produits de santé, médicaments et dispositifs médicaux, est certes ancien, mais il perdure, malgré les nombreux rapports, propositions et plans d'actions publics sur le sujet.

Réduire notre dépendance en matière de produits sensibles, accroître l'autonomie de nos secteurs stratégiques : ces enjeux sont particulièrement illustrés par le secteur de la santé. En effet, on y observe des symptômes inquiétants, tensions d'approvisionnement, voire ruptures de stocks de plus en plus fréquents, que la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid a mis en exergue. La crise a ainsi vu l'explosion de la demande de médicaments (notamment ceux utilisés en anesthésie et réanimation) et produits clé (masques, gants, mais aussi respirateurs) pour cette pathologie. Elle a révélé à la fois la vulnérabilité des chaînes de production et, dans certains domaines, la dépendance structurelle vis-à-vis de fournisseurs non européens.

Dans ce contexte, les recommandations de la Mission visent principalement à anticiper les situations de tension et de crise sanitaire, en prévoyant les voies et moyens d'une sécurisation progressive des approvisionnements en produits de santé critiques.

Le rapport aborde successivement l'identification des produits de santé qui nécessiteraient des efforts prioritaires en la matière et des causes majeures de risques de rupture ou ruptures d'approvisionnement (partie 1). Cette première phase est indispensable si l'on souhaite cibler correctement et graduer les efforts de sécurisation à entreprendre.

En second lieu, la mission présente un plan d'actions ordonné autour de trois axes principaux (partie 2) destinées à :

- Favoriser un fonctionnement plus souple et sûr des entreprises, notamment grâce au développement de Systèmes Qualité de haut niveau, ou faire évoluer certaines règlementations,
- Produire sous pilotage public certains des produits critiques identifiés et appuyer de manière mieux ciblée les investissements visant à l'adaptabilité et à la relocalisation de l'outil industriel,
- Mettre en œuvre et évaluer précisément les mesures contextuelles favorables aux relocalisations ou évitant des pénuries, dont les principes sont maintenant arrêtées, concernant les achats publics, la fixation des prix des produits et l'évolution des systèmes d'information de pilotage.

La Mission a pris en compte l'évolution rapide de la politique communautaire dans ces domaines, sous l'effet de la crise sanitaire (partie 3).

Enfin, il apparaît à la mission que la mise en œuvre pérenne d'une politique de souveraineté sanitaire n'a de chance de réussir que sous une gouvernance identifiée et interministérielle dédiée (partie 4).

La Mission a procédé à l'audition de plus de 150 interlocuteurs, issus des administrations compétentes, des industries de santé, ainsi que des experts nationaux et internationaux.

Elle a diligencé deux questionnaires auprès des industriels du médicament et du dispositif médical. Elle s'est également appuyée sur une enquête réalisée par les conseillers sociaux des ambassades de France en Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni et Etats-Unis.

Enfin, la Mission remercie particulièrement pour leur disponibilité les équipes de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

La rédaction du présent rapport est arrêtée à la date du 30 novembre 2021.

1 L'identification des vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé constitue un préalable nécessaire à la mise en œuvre de politiques préventives ou correctives

1.1 Les pouvoirs publics doivent se doter d'une méthode d'identification de produits critiques

Les besoins en produits de santé et leur nécessaire disponibilité pour les patients ont conduit les pouvoirs publics à prendre des mesures de sécurisation de l'approvisionnement. Ces mesures reposent, de manière implicite ou explicite sur des critères de criticité thérapeutique (la pénurie de tel médicament mettrait-elle en jeu le pronostic vital du patient ?), adaptés le cas échéant aux circonstances de moment (une situation de pandémie rend-elle indispensable un produit qui ne le serait pas en temps normal ?). La deuxième approche (produits identifiés en situation critique) domine dans le cas des dispositifs médicaux (DM), du fait du nombre élevé de références et de l'absence fréquente de lien univoque entre un dispositif et une pathologie particulière.

Ces analyses ont ainsi amené à identifier en France deux catégories de produits, auxquelles correspondent des mesures différenciées de sécurisation :

- D'un côté, les produits jugés *a priori* nécessaires pour répondre aux situations d'urgence sanitaire font l'objet de la constitution de stocks stratégiques³ et, le cas échéant de productions publiques. Certains DM sont identifiés dans le cadre de cette approche.
- De l'autre, l'aire beaucoup plus large des « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM)⁴ - qui n'a pas son équivalent dans les DM. Les MITM font l'objet de mesures récentes de sécurisation (exigences de constitution de stocks de sécurité et de dépôt d'un plan de gestion des pénuries -cf. *infra* 1.1.2.1) qui reposent sur l'obligation des industriels d'un « approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients », et permettent ainsi de constituer d'un important « bouclier préventif ».

S'agissant de plusieurs milliers de MITM, la Mission ne préconise pas d'aller au-delà des mesures déjà adoptées, pour des raisons de coûts potentiels de telles mesures, limitées au cadre national. Il convient donc, si l'on souhaite adopter des mesures encore plus fortes en termes de sécurisation des approvisionnements, de se concentrer sur les produits les plus sensibles, au sens de l'impact potentiel de leur pénurie sur la santé des patients et de la probabilité d'occurrence de telles pénuries.

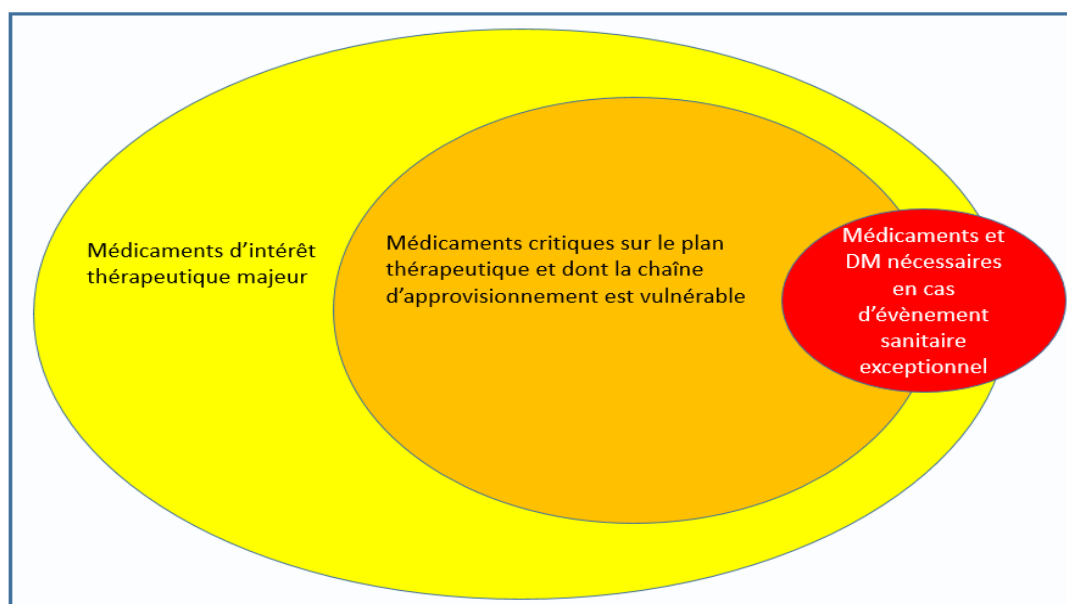
La Mission était mandatée pour proposer une méthode d'identification de tels produits critiques sur le plan thérapeutique et comportant des vulnérabilités importantes de leurs chaînes de production, ainsi que les mesures de nature à mieux garantir la sécurité de leur approvisionnement.

La France disposerait alors d'un dispositif à trois niveaux, proportionnant les mesures de prévention aux risques encourus.

³ La constitution du stock stratégique de produits de santé destiné à répondre à des situations sanitaires exceptionnelles ne rentre pas dans le cadre du présent rapport. Il ne paraît pas exister de liste publique des produits inclus dans ce stock, constitué pour répondre aux menaces épidémiques et NRBC, notamment en fonction des dispositions des trois plans, « Biotox » - pour la menace biologique -, « Piratox » - pour la menace chimique - et « Piratome » - pour la menace nucléaire et radiologique, et des plans de prévention et de lutte contre les épidémies- risques infectieux. L'ANSM met néanmoins à disposition des « fiches thérapeutiques » précises par pathologie qui font référence aux traitements et médicaments adaptés à chaque menace.

⁴ « médicaments ou 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 », code de la santé publique, article L5111-4.

Schéma 1 : Les trois niveaux de criticité des produits de santé



Source : Mission

1.1.1 De nombreux exercices d'identification plus ou moins aboutis en France et à l'étranger

1.1.1.1 Sur le plan international, comme en France, plusieurs listes de médicaments essentiels ont été dressées.

Les initiatives permettant de croiser ces listes de médicaments essentiels avec une approche de vulnérabilité des chaînes de production restent inabouties⁵.

- Les approches généralistes centrées sur l'élaboration de liste de produits critiques sur le plan thérapeutique sont multiples :
 - L'Organisation mondiale de la santé (OMS) dispose ainsi d'une liste de 558 médicaments « essentiels » (liste 2019). Ce sont les médicaments qui « répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population et doivent être disponibles en permanence dans un système de santé qui fonctionne bien, sous une forme galénique appropriée, avec une qualité garantie et à un prix abordable au niveau individuel comme pour la communauté ». L'OMS fait intervenir à la fois la notion de « maladies prioritaires, sélectionnées en fonction de leur importance actuelle et future estimée pour la santé publique » et celle de « médicaments essentiels », dont les rapports bénéfice/risque et coût/efficacité apparaissent les meilleurs.

⁵ Cf. annexe 1 pour l'ensemble de cette partie

- Aux Etats-Unis, la Food and drug administration (FDA) s'est dotée en octobre 2020, d'une liste de produits essentiels (226 médicaments et 98 dispositifs médicaux, intrants critiques), dont il est médicalement nécessaire de « disposer à tout moment en quantité suffisante pour répondre aux besoins des patients, dans les formes posologiques appropriées »⁶, en application de l'Executive order du 6 août 2020.
- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait dressé en 2008 à la demande du Délégué Inter-ministériel à la grippe aviaire une liste de médicaments « indispensables » en cas de pandémie grippale (mise à jour en 2013), sur la base des travaux de l'OMS, dont « l'objectif était d'identifier les médicaments dont l'approvisionnement devrait être garanti en priorité en cas de désorganisation nationale et/ou internationale de l'ensemble des circuits industriels et d'échanges par suite d'une pandémie grippale. » Cette liste à visée strictement « informative » n'est plus utilisée, ni tenue à jour depuis l'apparition de la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).
- Il existe en France une liste⁷ des classes thérapeutiques contenant des MITM. Par contre, on ne dispose pas d'une liste officielle de MITM. Chaque industriel est responsable, dans le cadre de la liste de classes de thérapeutiques contenant des MITM, de qualifier ses propres produits, avec des obligations associées à cette qualification (*cf.infra 1.1.2.1*).
- Les approches intégrant criticité thérapeutique et criticité industrielle n'ont pu aboutir à ce stade.
 - L'Institut National du Cancer (INCa) et les Entreprises du Médicament (Leem) pilotent depuis 2018, une mesure du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) intégrée à la Feuille de route « lutter contre les pénuries de médicaments » visant à « sécuriser l'approvisionnement en anticancéreux anciens à risque fort de pénuries », qui a permis d'établir une liste de 43 MITM anticancéreux jugés indispensables. Le traitement des données nécessaires à l'analyse de la chaîne de production de 7 produits sélectionnés était encore en cours au moment de la Mission.
 - Egalement dans le cadre de la Feuille de route de 2019, l'action concernant les « antibiotiques à risque fort de pénuries » lancée en novembre 2020 et portée par l'OMS et la Commission européenne ne conduit pas à l'établissement à proprement parler d'une méthode d'identification de produits critiques. Mais l'analyse de la criticité des molécules étudiées repose sur le nombre de pénuries recensées depuis 2014, le recensement des sites de production de principes actifs sur le territoire de l'Union européenne (l'analyse des chaînes de production complète n'ayant pu être réalisée, faute de sources disponibles) et des chiffres d'affaires réalisés par produit en France en 2019, permettant d'approcher des problèmes éventuels de rentabilité d'exploitation.

⁶ « Drug and Biologic Essential Medicines, Medical Countermeasures, and Critical Inputs for the List Described in Section 3(c) of the Executive Order 13944 » <https://www.fda.gov/media/143406/download>

⁷ en annexe de l'arrêté du 27 juillet 2017

- Dans le cadre des travaux relatifs au plan de relance, la Direction générale des entreprises (DGE) du ministère de l'économie a identifié 13 classes de médicaments vulnérables, entrant dans 7 aires thérapeutiques, « déterminées à partir de critères prenant en compte leur intérêt thérapeutique, leur non substituabilité, leur poids dans l'importation et la concentration de leur production ». La méthode utilisée s'appuie donc sur une double approche de criticité thérapeutique, qui ne se veut pas systématique mais illustrative, et de criticité industrielle, alimentée par l'analyse des statistiques, peu détaillées, du commerce extérieur. La DGE semble actuellement privilégier des actions qui porteraient davantage sur la maîtrise des procédés de production des médicaments chimiques et le soutien à la production de certaines formes pharmaceutiques (injectables, formes à libération modifiée...).
- D'autres propositions émanant de l'Union européenne (UE) intègrent une double dimension de criticité thérapeutique et industrielle.
 - Dans le cadre du « dialogue structuré » sur la sécurité des approvisionnements mis en place par la Commission en 2021, un groupe de travail a proposé d'élaborer une liste de produits critiques, en s'appuyant sur trois critères de criticité, l'indication thérapeutique (critère 1), l'existence de traitements de substitution (critère 2)⁸, et la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement (critère 3), dont l'examen a été renvoyé à des travaux parallèles menés par la DG Grow⁹ (*cf. infra*). La notion de traitement de substitution disponible semble avoir fait l'objet d'une attention particulière, cette disponibilité pouvant diverger selon les Etats membres et complexifier l'adoption d'une liste unique de médicaments critiques. En définitive, la liste n'a pas été produite.
 - La DG Grow a mené un travail basé sur les statistiques du commerce extérieur de 5000 produits¹⁰, en appliquant trois filtres successifs : moins de trois sources s'approvisionnement hors UE, importations en provenance de l'extérieur de l'UE supérieures aux importations en provenance des pays de l'UE et importations en provenance de l'extérieur de l'UE supérieures aux exportations totales de l'UE. Après application de ces filtres, les médicaments sont ressortis comme étant des produits à risque. A ce stade, ces données paraissent cependant trop peu détaillées pour alimenter les analyses de criticité industrielle annoncées dans le cadre du « dialogue structuré ». La DG Grow doit approfondir ce travail pour répondre aux objectifs d'identification de produits critiques.

1.1.1.2 Dans le cas des dispositifs médicaux, les rares listes sont établies sur des critères différents de celles de médicaments

Les travaux de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans des contextes de crise ont parfois débouché sur des listes de DM critiques *ad hoc*, très liées au contexte et à la nature de la crise. Selon l'ANSM, ces listes de DM critiques sont difficiles à construire *a priori*. Les dispositifs existent en trop grand nombre, et la criticité est attachée à une situation plutôt qu'à une nature de produit.

Il semble que des listes de DM critiques résultant d'analyses *ex ante* n'existent pas non plus dans les autres Etats membres de l'UE.

⁸ Chaque critère fait l'objet d'une appréciation de risque à trois niveaux

⁹ Direction Générale du marché intérieur, de l'industrie, de l'entrepreneuriat et des PME

¹⁰ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=SWD:2021:352:FIN>

Par ailleurs, il n'existe pas à ce jour de disposition réglementaire faisant référence à une telle criticité, à l'instar des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur.

En revanche il existe des DM entrant dans la composition de stocks stratégiques, tactiques ou de sécurité : mais les listes correspondantes ne sont pas utilisées dans le cadre d'une gestion *a priori* de risque de tensions ou de pénuries.

1.1.1.3 Ces différents travaux relèvent de problématiques communes en termes de finalité et de méthode d'élaboration des listes

- Les finalités d'établissement des listes de médicaments « indispensables » peuvent différer, mais les exercices les plus récemment menés visent pour l'essentiel à identifier des produits nécessaires pour traiter des situations où le pronostic vital des patients serait engagé à court terme, ainsi que des situations où l'absence de traitement pourrait avoir des conséquences graves – en particulier pour les maladies chroniques, enfin pour faire face à des situations de crise sanitaire, ou engageant des contre-mesures dans les domaines nucléaire, radiologique, bactériologique et chimique (NRBC). L'objectif final est de pouvoir mettre en œuvre, de manière ciblée et adaptée, les mesures garantissant pour ces produits une autonomie suffisante, permettant de pallier les difficultés d'approvisionnement en période normale, et de faire face à des périodes de tensions particulières en cas de crise.
- Une première catégorie de listes est établie uniquement en identifiant les produits « indispensables » sur un plan thérapeutique. Un double choix de méthode est offert, entre ouverture large de la consultation et processus d'établissement plus technique, et d'autre part, entre liste à visée exhaustive et liste provisoire soumise à révision régulière. Dans la mesure où les priorités essentielles seraient bien identifiées d'emblée, une liste provisoire permettrait de lancer rapidement des travaux de sécurisation, quitte à ce qu'elle soit complétée ensuite dans le cadre de consultations élargies.
- La criticité industrielle fait l'objet de trois types d'approches : analyse de vulnérabilité basée sur les statistiques du commerce extérieur, assez peu détaillées, analyse directe des chaînes de valeurs des produits, l'accessibilité à ces données et la capacité à les traiter étant jusqu'à présent limitée, enfin analyse des fragilités repérées de l'appareil productif, afin de l'adapter techniquement à la production de produits critiques.

1.1.2 Proposition d'une méthode simplifiée unique

1.1.2.1 La proposition de méthode d'identification de médicaments critiques

Conformément aux objectifs qui lui étaient assignés, la Mission s'est attachée à proposer une méthode simplifiée de sélection de produits critiques. La méthode est qualifiée de « simplifiée », car elle a clairement privilégié la rapidité des résultats. Les consultations menées, s'agissant d'une « preuve de concept », ont été circonscrites à un nombre limité de cliniciens, mais tous experts reconnus de leur domaine (chefs de services, professeurs des universités-praticiens hospitaliers). L'objectif était d'aboutir à une liste de produits critiques sur le plan thérapeutique et de pouvoir, en deuxième phase d'analyse, examiner la vulnérabilité potentielle de leur chaîne de production, grâce aux données disponibles. La liste de produits doublement critiques ainsi établie se veut un support immédiat à l'adoption de mesures de sécurisation. Elle devra être par la suite soumise à une consultation plus large et complétée périodiquement.

- L'analyse de la criticité thérapeutique

S'agissant de la criticité thérapeutique, deux questions étaient posées au panel d'experts sollicités, sur la base d'une liste de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur propre au secteur traité¹¹ :

- Considérez-vous, au regard de la nature de la maladie ou de l'atteinte, que l'administration appropriée de ce médicament est de nature à court terme à garantir la survie du patient ou, en cas de non administration, représenterait pour lui une grave perte de chance ?
- En cas d'indisponibilité, dans votre pratique, ce produit peut-il être substitué temporairement par un autre sans conséquence possible sur la survie du patient, ou conséquence grave sur son pronostic¹² ?

Les réponses permettent d'aboutir assez simplement à une liste de produits jugés à la fois indispensables et irremplaçables.

En termes de méthode, la Mission assume le caractère technique et circonscrit des consultations menées pour établir ces premières listes. Comme mentionné *supra*, celles-ci se veulent un support de l'action publique, dans un contexte où la prise de décision nécessite d'être éclairée. La méthode adoptée garantit qu'aucun médicament essentiel et irremplaçable n'est *a priori* omis. Néanmoins, ces premières listes mériteront d'être, le cas échéant complétées, soumises à consultations complémentaires (essentiellement en associant des sociétés savantes et des représentants des patients), et en toute hypothèse mises à jour périodiquement.

- L'analyse de la criticité industrielle

Pour les produits critiques sur le plan thérapeutique, on s'interroge sur la vulnérabilité de leur chaîne de production, en utilisant les données disponibles dans les « Etats des lieux annuels » (EDL) faisant l'objet de déclarations des exploitants à l'ANSM, soit :

- Le nombre de laboratoires exploitant le médicament sur le marché français,
- Le nombre de sites de fabrication de principes actifs,
- Le nombre de sites de production des produits finis,
- La localisation géographique des sites de fabrication de principes actifs et de production des produits finis, en distinguant sites situés sur le territoire de l'UE et hors UE.

¹¹ En pratique, l'ANSM, à la demande de la Mission a consolidé les déclarations annuelles EDL (qui indiquent notamment pour chaque produit s'il est ou non qualifié de MITM par l'industriel concerné) et apparié le fichier ainsi constitué avec les classes ATC, permettant au total un filtrage des seuls MITM, et des regroupements par classes ATC. Pour exemple, cette première liste de MITM pour l'aire cardiologie (restreinte- cf. annexe) a été soumise pour avis à deux experts, avant d'être adressée plus largement afin de recueillir les réponses aux deux questions posées.

¹² On notera que la notion de substitution possible ou non n'entre pas dans la définition des MITM ; l'analyse menée ici aboutit donc, sur le plan de la criticité thérapeutique des médicaments, à un champ plus restreint de produits.

La méthode ici adoptée, inspirée de celle proposée par l'INCa (*cf. supra*), non encore mise en œuvre, repose sur l'exploitation d'un fichier totalement original agrégeant les « états des lieux » déclarés par les exploitants à l'ANSM, constitué à la demande de la Mission¹³.

L'exploitation de ces données conduit à un score de criticité par produit (*cf. annexe*).

Au total, on aboutit à une liste de produits à la fois indispensables et irremplaçables sur le plan thérapeutique, et dont la chaîne de production paraît vulnérable.

Ce sont ces produits qui devraient en priorité faire l'objet d'actions supplémentaires de sécurisation, au-delà du socle de mesures déjà applicables à l'ensemble des MITM (élaboration de plans de gestion des pénuries (PGP) et constitution de stocks de sécurité).

La méthode utilisée ne permet :

- Ni une analyse quantifiée des sources de fabrication de principe actif et de production (on identifie les sites, pas les quantités qui y sont produites, données d'ailleurs non disponibles),
- Ni une analyse exhaustive de la chaîne de production, en particulier en amont (intrants pour la fabrication de principes actifs), ou des fragilités propres à certains types de production (intrants pour certaines formes galéniques). Seules des enquêtes propres à chaque produit, que la Mission recommande en toute hypothèse, seraient susceptibles d'apporter ici des informations.

Néanmoins, les informations disponibles permettent déjà de distinguer des chaînes de productions fragiles, et d'engager les actions de consolidation nécessaires, quitte à se procurer alors les données complémentaires qui paraîtraient utiles.

En conclusion, la Mission préconise la mise en place d'un dispositif de sécurisation à trois niveaux, dont deux d'entre eux sont déjà largement existants ou en cours de déploiement, pour les produits indispensables en situation sanitaire exceptionnelle, et pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Pour les produits identifiés grâce à la méthode recommandée, sans préjudice d'investigations complémentaires nécessaires qui permettraient d'isoler d'autres fragilités (fournisseurs uniques par exemple), des mesures de sécurisation supplémentaires seront recommandées *infra* (*cf 2.2*).

1.1.2.2 Pour les dispositifs médicaux

- Pour les médicaments, la méthode d'identification de produits critiques proposée *supra* (1.1.2.1) passe par deux étapes qui ne sont pas pertinentes dans le domaine des DM.
 - Dans le cas du médicament, le point de départ de la méthode proposée est l'élaboration d'une liste de médicaments critiques par domaine thérapeutique. Or un grand nombre de DM ne sont pas liés à une thérapie particulière, mais plutôt à un acte de soin, spécifique au dispositif (radiologie) ou non (seringues, perfusion...).

¹³ Les EDL sont communiqués sous un format et une présentation uniformisée sous Excel, pour la première fois en 2021, ce qui constitue un progrès notable par rapport à la situation antérieure (tableaux communiqués sous des formats divers, excel, pdf... non agrégeables). C'était la condition nécessaire pour les agréger en un fichier unique.

- Parfois, la vulnérabilité ne concerne pas tant le dispositif lui-même que certains composant faisant l'objet de lots de maintenance, ou encore des consommables (comme les filtres des respirateurs).
- Par ailleurs, les chaînes de fabrication des DM sont complexes, potentiellement longues (plusieurs dizaines d'étapes) et relevant de métiers industriels très différents (métallurgie, plasturgie, électronique, textile, etc.). Caractériser et hiérarchiser les vulnérabilités, qui sont « produit-dépendantes », avec une grande diversité de situations, est un travail considérable. Même l'analyse du « sourcing », utilisable pour caractériser les risques afférents à certaines chaînes de production de médicaments est problématique : les sous-traitants sont souvent trop nombreux, certains sont en situation de monopole mondial, les DM en constituant un débouché marginal, sans pouvoir de négociation.
- Enfin, il n'existe pas jusqu'à ce jour d'exigences réglementaires vis-à-vis des industriels : plans de gestion de pénurie, stocks stratégiques.
- Les pratiques des acteurs du domaine sont susceptibles de suggérer des méthodes alternatives de caractérisation des vulnérabilités, spécifiques aux DM.
 - L'expérience du secteur est celle de situations de crises, dont la crise Covid, ce qui peut suggérer l'établissement d'une liste de DM à partir de situations d'urgence, actualisée de manière incrémentale lors de l'occurrence de telles situations.

Les crises récentes ont chacune été l'occasion de travaux sur la gestion des pénuries : tremblement de terre d'Aquila en Italie (2009) ; épidémie H1N1 pour laquelle l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) avait conduit des premiers travaux visant à établir une liste de DM critiques ; Brexit, pour lequel il fallait anticiper de potentielles ruptures (arrêts de production, nouvelles exigences pour l'importation de dispositifs ou d'intrants).

La crise Covid a révélé la criticité de tous les dispositifs médicaux permettant d'administrer les médicaments (*e.g* perfusion), ainsi que des équipements de protection. Mais des situations particulières peuvent nécessiter des analyses complémentaires. Ainsi, par exemple le Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (SNITEM) a informé l'ANSM en mars 2020 sur les difficultés d'approvisionnement recensées par ses adhérents en début de crise Covid, suite à la mise en quarantaine de la province de Hubei en Chine - recensement réalisé entre février 2020 et fin mars 2020.

La référence à des situations d'urgence vitale et aux DM utilisés en soins intensifs, en réanimation semble ainsi consensuelle (ex. cathéters centraux, artériels, assistance respiratoire). La possibilité d'établir une liste de DM critiques n'est donc pas exclue, mais il convient de rester prudent : à ce jour, aucun Etat Membre n'en a produit en Europe. Cependant, la liste de produits critiques établie par la FDA en 2020 en contient un certain nombre.

La pratique actuelle de l'ANSM est plutôt de constituer des listes au moment où la situation le requiert, en s'appuyant sur un réseau de contacts, dit « groupe contact¹⁴ ».

- L'identification des points de vulnérabilité dans les chaînes de production de DM peut également permettre de lister des produits critiques.

¹⁴ Ce groupe comprend des experts, industriels, professionnels de santé, agences, et plus récemment des acheteurs hospitaliers. Selon l'agence, un tel réseau facilite les échanges directs, et permet d'agir de façon préventive. Il a montré son efficacité pendant la crise Covid, par exemple pour les ventilateurs de réanimation, avec un suivi hebdomadaire, voire bihebdomadaire des consommables.

- La connaissance de la sous-traitance et de la complexité de la chaîne

Contrairement au cas des médicaments, l'ensemble de la chaîne de fabrication des DM est globalement inconnu des régulateurs, même si l'évolution des textes communautaires permettra de progresser (obligation d'identifier/de lister les fabricants, les importateurs, les distributeurs, les sous-traitants critiques).

La continuité de la production quand il y a beaucoup de sous-traitants est une vraie difficulté. Par ailleurs, il n'est pas toujours possible de disposer de deux sous-traitants qualifiés pour chaque intrant, il y a trop de produits, des gammes trop étendues, et certaines compétences ne peuvent être dupliquées. Le sourcing européen ne résout pas tout : l'Europe assure en principe la libre circulation des biens, mais on observe qu'en cas de crise, ce n'est parfois plus le cas.

- La connaissance des matières premières utilisées

Depuis la fin 2020, les entreprises françaises du dispositif médical sont confrontées dans le contexte de la crise Covid à une flambée inédite des coûts des matériaux¹⁵, à laquelle s'ajoutent des délais de livraison de plus en plus en longs (*Source SNITEM*).

Cette hausse généralisée des coûts, est largement associée à des difficultés d'approvisionnement. Par exemple près de 70 % des entreprises du dispositif médical interrogées déclarent avoir des difficultés d'approvisionnement pour les matières plastiques.

- La connaissance des intrants critiques

Les fabricants de DM sont souvent des consommateurs marginaux d'intrants à valeur ajoutée, pour lesquels ils ne sont pas prioritaires dans un contexte de tension d'approvisionnement. C'est typiquement le cas pour les semi-conducteurs, actuellement en tension au plan mondial.

Les problèmes d'application de la méthode simplifiée unique, identifiés *supra* (1.2.2.2.) peuvent être au moins en partie résolus, moyennant les dispositions développées ci-dessus :

- Il est possible de proposer une liste de DM critiques, sur la base d'une criticité révélée d'abord par la pratique soignante et des crises plutôt que par une analyse proprement « thérapeutique » *ex ante*, contrairement aux médicaments. On note qu'il est nécessaire d'actualiser une telle liste régulièrement, et sans doute plus fréquemment que les listes de médicaments : non seulement du fait de l'évolution incrémentale des produits eux-mêmes, mais aussi parce que chaque pénurie est susceptible de révéler des produits ayant échappé aux analyses antérieures.
- Concernant les vulnérabilités (criticité industrielle), il convient de porter l'attention sur les sites de production en aval (libération) et en amont (matières premières). Pour autant, les intrants provenant d'un unique fournisseur restent difficiles à identifier *ex ante*. Mais ceci n'est pas différent de ce qu'on observe pour les médicaments, et justifie dans les deux cas une responsabilisation des producteurs.

¹⁵ Les cours internationaux de l'acier, du zinc, de l'aluminium, du plomb, du nickel et du cuivre affichent des hausses comprises entre 10 % et 20 % : +11 % pour l'aluminium, +6,5 % pour le triptyque plomb - zinc - étain et +18 % pour le cuivre. Cette explosion des coûts touche aussi le bois de construction, les produits plastiques ou encore le polyuréthane (source Medef).

1.2 Sous réserve d'investissements raisonnables, la méthode d'identification de produits critiques proposée paraît opérationnelle

1.2.1 Application de la méthode d'identification de médicaments critiques

A titre de « preuve de concept », la méthode décrite supra (1.1.2.1) a été appliquée aux produits utilisés en anesthésie-réanimation et en cardiologie (indications dans l'angor, les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque). Les médicaments qui sont apparus indispensables et irremplaçables, sont recensés ci-dessous¹⁶. On a ensuite étudié la chaîne de production de ces produits, grâce aux données des Etats des lieux (EDL)¹⁷.

1.2.1.1 Cardiologie

- La criticité thérapeutique¹⁸ : une liste de 23 produits indispensables et irremplaçables

Tableau 1 : Produits indispensables et irremplaçables en cardiologie (indications : angor, troubles du rythme, insuffisance cardiaque)

| Classes de produits | Dénomination commune (DCI) | Commentaires |
|---------------------------|----------------------------|---|
| Béta bloquants | Propranolol | Traitement hyperthyroïdie, tremblements essentiels, migraines |
| | Nadolol | Troubles du rythme ventriculaires de l'insuffisance cardiaque mettant en jeu le pronostic vital |
| Sartans | Valsartan | Deux sartans seuls substituables entre eux pour l'insuffisance cardiaque |
| | Candésartan | |
| Antagonistes calciques | Verapamil | |
| Anti arythmiques | Flecainide | |
| | Amiodarone | sur indications précises |
| Diurétiques | Spironolactone | Deux produits seuls substituables entre eux |
| | Eplérénone | |
| | Furosémide | Deux produits seuls substituables entre eux |
| | Bumétanide | |
| | Hydrochlorothiazide | |
| Catécholamines | Adrénaline | forme injectable |
| | Dopamine | forme injectable |
| | Noradrénaline | forme injectable |
| Inotropes positifs | Dobutamine | forme injectable |
| | Lévosimendan | forme injectable |
| | Isoprénaline | forme injectable |
| Digitaliques | Digoxine | forme injectable IV et cpr |
| Dérivés nitrés | Dinitrate d'isosorbide | injectable intracoronaire pour traitement du spasme en salle de coronarographie |
| Association | Valsartan/sacubitril | insuffisance cardiaque |
| Antiagregant plaquettaire | Aspirine | substituts présentant effets indésirables |
| Anticoagulant | Warfarine | porteur de prothèse valvulaire cardiaque, insuffisance rénale |

Source : Mission après consultation d'experts

¹⁶ A titre prudentiel, on a aussi retenu des produits indispensables qui ne peuvent être remplacés que par un seul autre produit, ou sur une partie limitée de leurs indications, ou dont la substitution présente des risques, selon les spécialistes sollicités.

¹⁷ Les résultats détaillés sont fournis en annexe.

¹⁸ Ont été sollicités le Dr F. Fellingner, IGAS honoraire, le Dr P. Loulergue, IGAS, le Pr Trochu, CHU de Nantes, le Pr Metz, CHU d'Amiens, le Pr Jourdain, AP-HP (Kremlin-Bicêtre), le Pr Motreff, CHU de Clermont-Ferrand

- La criticité des chaînes de production des produits critiques sur le plan thérapeutique : une liste de six produits doublement critiques

Les produits critiques identifiés *supra* ont fait l'objet d'une analyse de leur chaîne de production.

Il résulte de cette analyse que les chaînes de production des six produits suivants indispensables et irremplaçables sur le plan thérapeutique, apparaissent particulièrement fragiles : nadolol, l'association valsartan/sacubitril, adrénaline, dopamine, isoprénaline, levosimendan.

Les résultats ici obtenus sont directement tributaires de la qualité et de la complétude des données agrégées communiquées à la Mission par l'ANSM.

C'est sur ces produits que devraient porter par anticipation de situation de tensions, des mesures supplémentaires¹⁹ de sécurisation des approvisionnements.

La situation de la bumétanide et de la noradrénaline, en particulier, devrait également être mise sous surveillance.

Enfin, comme indiqué plus haut, la Mission recommande des investigations supplémentaires qui permettraient de mettre en évidence d'autres types de vulnérabilités dans les chaînes de production.

1.2.1.2 Anesthésie- réanimation

- La criticité thérapeutique²⁰ : une liste de 28 produits en anesthésie et 26 en réanimation²¹, en large partie communs aux deux domaines.

¹⁹ Ces produits sont par définition des MITM et font donc l'objet de mesures « socle » de sécurisation (constitution de stocks, PGP)

²⁰ Ont été sollicités le Pr JY. FAGON, les Pr V. DEGOS, B. CHOUSTERMANN, A. HARROIS, N. MONGARDON, JM. CONSTANTIN et E. WEISS (AP-HP); ainsi que les Pr A. VIEILLARD BARON, JL. DIEHL, E. MAURY, JP. MIRA, D. OSMAN et N. AISSAOUI BALANAN (AP-HP).

²¹ Certaines classes de médicaments utilisées en anesthésie-réanimation relèvent aussi d'autres champs thérapeutiques. Elles ne sont pas traitées ici (médicaments traités dans le domaine cardiologique, *cf. supra*, antibiotiques, médicaments dérivés du sang, que la Mission n'envisage pas).

Tableau 2 : Produits indispensables et irremplaçables en anesthésie-réanimation

| Utilisation Bloc opératoire | | |
|------------------------------------|---------------------------------|--|
| Classes de produits | Dénomination commune (DCI) | Commentaires |
| Hypnotique/sédation | Sévoflurane | |
| | Etomidate | |
| | Propofol | remplacement par Midazolam |
| Morphiniques | Sufentanyl | remplacement par fentanyl |
| Fluides et gaz médicaux | Oxygène | |
| Curares | Atracurium | remplacement par cisatracurium |
| | Succinylcholine (Suxaméthonium) | |
| | Rocuronium | remplacement par atracurium |
| Antagonisation | Protamine | |
| | Néostigmine | |
| Catécholamines | Noradrénaline | remplaçable par Adrénaline |
| | Adrénaline | remplaçable par Noradrénaline+Dobutamine |
| | Dobutamine | remplaçable par Adrénaline |
| | Atropine | |
| | Salbutamol | |
| | Isoprénaline | remplaçable par Adrénaline |
| Anticoagulation/antiagrégés | Héparine non fractionnée | |
| Antalgiques | Lidocaïne | |
| | Ropivacaïne | |
| Autres | Insuline | |
| | Méthylprednisolone | remplaçable par Hemisuccinate hydrocortisone |
| | Hemisuccinate hydrocortisone | remplaçable par Méthylprednisolone |
| | Amiodarone | |
| | Oxytocine | indications en obstétrique |
| | Sulprostone | indications en obstétrique |
| | | |
| Solutés de remplissage | Sérum salé isotonique | |
| | Ringer Lactate | |
| | Bicarbonate de sodium | |

| Utilisation réanimation | | |
|------------------------------------|------------------------------|--|
| Classes de produits | Dénomination commune (DCI) | Commentaires |
| Hypnotique/sédation | Midazolam | remplacement par propofol |
| | Propofol | remplacement par Midazolam |
| Morphiniques | Sufentanyl | remplacement par fentanyl |
| Fluides et gaz médicaux | Oxygène | |
| | Monoxyde d'azote | |
| Curares | Atracurium | remplacement par cisatracurium |
| Antagonisation | Protamine | |
| Catécholamines | Noradrénaline | remplaçable par Adrénaline |
| | Adrénaline | remplaçable par Noradrénaline+Dobutamine |
| | Dobutamine | remplaçable par Adrénaline |
| | Atropine | |
| | Salbutamol | |
| | Isoprénaline | remplaçable par Adrénaline |
| Anticoagulation/antiagrégés | Héparine non fractionnée | |
| Autres | Insuline | |
| | Méthylprednisolone | remplaçable par Hemisuccinate hydrocortisone |
| | Hemisuccinate hydrocortisone | remplaçable par Méthylprednisolone |
| | Amiodarone | |
| | Furosemide | |
| | Lévétiracetam | |
| | Phénytoïne | |
| | Sandostatine | |
| | Acide zolédronique | |
| Solutés de remplissage | Sérum salé isotonique | |
| | Ringer Lactate | |
| | Bicarbonate de sodium | |

Source : Mission après consultation d'experts

- La criticité industrielle des produits critiques sur le plan thérapeutique

Les produits critiques sur le plan thérapeutique identifiés *supra* ont fait l'objet d'une analyse de leur chaîne de production.

Il résulte de cette analyse que les chaînes de production des produits suivants indispensables et irremplaçables sur le plan thérapeutique, apparaissent particulièrement fragiles : mivacurium (globalement la situation de l'ensemble des curares mérite une particulière attention), fentanyl, sufentanyl, fluranes, ropivacaïne, hémisuccinate d'hydrocortisone, oxytocine.

Les résultats ici obtenus sont directement tributaires de la qualité et de la complétude des données agrégées communiquées à la Mission par l'ANSM.

C'est sur ces produits que devraient porter par anticipation, des mesures de sécurisation des approvisionnements.

En conclusion, on peut affirmer que la méthode proposée permet, au regard des critères utilisés, de repérer les produits sur lesquels doivent en priorité porter les efforts de sécurisation des approvisionnements. Ce sont les produits les plus sensibles sur le plan thérapeutique (*a priori* indispensables et irremplaçables) et dont les chaînes de production paraissent vulnérables.

La Mission recommande donc de généraliser rapidement sa mise en œuvre à l'ensemble des classes thérapeutiques. Sous réserve d'un investissement technique et humain très raisonnable (que requiert pour l'essentiel la sécurisation des données utilisées et un système de traitement adapté des EDL), cette généralisation ne paraît pas poser de difficulté particulière.

Recommandation n°1 Généraliser rapidement la mise en œuvre de la méthode d'identification des médicaments critiques sur le plan thérapeutique, dont la chaîne de production présente de fortes vulnérabilités, puis procéder à des mises à jours annuelles et élargir le cercle des consultations initiales, en particulier aux sociétés savantes et aux représentants des malades.

Les consultations complémentaires et mises à jour de la liste permettront de compléter la liste initiale, de nature plus technique, nécessaire pour lancer rapidement les travaux de sécurisation, et ainsi répondre aux suggestions ou critiques de ceux qui la considéraient trop longue ou au contraire incomplète.

1.2.2 Application à quelques exemples de dispositifs médicaux

La réflexion s'appuie sur la possibilité supposée d'identifier les DM nécessaires à la pratique de la médecine en situation critique : anesthésie réanimation, urgences. On peut citer en référence les listes établies pour les postes sanitaires mobiles avancés avec des dotations particulières (masques, gants, casques chirurgicales ; cathéters...), ou des dotations aux Unités médicales opérationnelles déployées par le service de santé des armées. Une approche par spécialité (perceptible dans la liste 2 *infra*) permettrait de formuler une liste portant sur les DM indispensables.

Une telle liste devrait nécessairement être actualisée. L'expérience du « groupe contact » de l'ANSM (*cf. supra 1.1.2.2*) tend à montrer en effet qu'une liste figée ne serait pas réaliste. On peut imaginer cependant que l'élaboration de listes successives, assortie de l'inventaire des problèmes rencontrés à l'occasion de chaque crise qui a généré son élaboration et de la façon dont ils ont pu ou non être résolus, pourrait être un processus vertueux.

Une approche pourrait consister à partir de la liste des « lots critiques » définis par l'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) dans sa composante DM (Liste 1) – ou encore de la liste des produits destinés à rentrer dans la dotation des Postes Sanitaires Mobiles – PSM gérée par Santé publique France (Liste 2). Le nombre de références dans ce second cas est relativement limité : moins de 150 selon la dernière révision de cette liste en 2016. Autre intérêt : elle résulte de

l'expérience de praticiens en situation de crise. Elle inclut la traumatologie, mais pas seulement. Enfin, les lots constitués constituent autant de produits stockés, dont la mise en visibilité ne peut que renforcer la fiabilité (il n'est pas garanti que les lots PSM soient complets dans la situation présente).

L'utilisation d'une telle liste pourrait permettre, en exploitant également les approches réactives du « groupe contact », de constituer une expérience opérationnelle « hors tension », permettant d'améliorer l'efficacité des mesures applicables (par exemple le niveau de stock nécessaire, ou la réalisation de stocks de proximité).

Liste 1. DM Critique AP-HP (Première approche)

- Gants de chirurgie,
- Stents coronaires,
- Coils pour prise en charge des accidents vasculaires cérébraux,
- Bocaux/poches d'aspiration pour blocs et réanimations,
- Système clos d'aspiration endotrachéale pour patients infectés en réanimation,
- Sutures mécaniques et agrafage,
- Cathéters veineux centraux,
- Prothèses mammaires en gels de silicone,
- Implants dentaires (pour formation à toutes les techniques de pose)

Liste 2. DM Produits référencés dans les dotations des Postes sanitaires mobiles

| Type de DM | Nombre de références |
|---------------------------------|----------------------|
| Champs-Draps | 4 |
| Pansements/contention | 18 |
| Gants | 6 |
| Instrumentation/Sutures | 12 |
| Voie digestive (sondes) | 2 |
| Perfusion | 25 |
| Matériel d'intubation | 18 |
| Matériel de ventilation | 9 |
| Matériel de drainage thoracique | 3 |
| Matériel d'aspiration | 5 |
| Voie urinaire | 6 |
| Matériels divers | 29 |
| TOTAL | 137 |

On notera que, selon les explications recueillies par la Mission, ces listes ne résultent pas d'une méthode (algorithme, analyse médicale ou industrielle), mais d'une approche pragmatique.

La définition d'une liste *a priori*, qui serait à actualiser au fur et à mesure des crises traversées, complèterait l'approche réactive actuellement en vigueur, assortie d'une responsabilisation des industriels au premier niveau, en même temps qu'elle sécuriserait la constitution des lots stratégiques et tactiques dont cette liste est issue. Elle permettrait enfin à l'ANSM d'approfondir

sur des cas concrets les problématiques spécifiques de vulnérabilité des chaînes d'approvisionnement des DM.

Recommandation n°2 Pour les dispositifs médicaux, établir une liste de DM critiques constituée de ceux inclus dans les stocks tactiques, enrichie de celle des DM apparus critiques lors des crises successives.

1.3 L'analyse systématique des causes de ruptures de stocks et de la nature des vulnérabilités d'approvisionnement est indispensable à l'adoption de politiques appropriées

1.3.1 Typologie des ruptures et nature des vulnérabilités

Pour les médicaments, le droit français distingue les ruptures de stock et les ruptures d'approvisionnement²². Aucune telle distinction n'existe pour les dispositifs médicaux. Ce qui importe *in fine*, c'est la disponibilité du produit de santé – médicaments ou dispositifs médicaux - pour le patient ou le professionnel qui le prend en charge, quand il en a besoin, chez le pharmacien de ville ou à l'hôpital.

Les livraisons de médicaments aux pharmaciens de ville sont réputées performantes. Ceci n'exclut pas des difficultés, parfois, comme celles attribuées à des grossistes qui préfèrent exporter certains médicaments hors de France où ils pourront les vendre à meilleur prix que livrer les officines françaises, provoquant ainsi des ruptures chez les pharmaciens. La Mission n'a pas investigué plus avant cette question qui ne relevait pas de son mandat, mais signale l'importance de cette chaîne logistique « aval » dans la perception de pénurie par les citoyens et les professionnels de première ligne. Elle s'est focalisée sur les ruptures provoquées par les arrêts de livraison du fabricant.

- Les causes de fourniture insuffisante d'un fabricant

Les causes de fourniture insuffisante d'un fabricant peuvent être multiples et la Mission n'a pas la prétention d'en dresser un catalogue exhaustif. Nous nous limiterons à en recenser les grandes catégories pour essayer de déterminer, pour chacune d'elles, les rôles et responsabilités des acteurs. Rappelons pour commencer que, sauf s'il s'agit d'une décision délibérée de cesser la fabrication, aucun fabricant n'a *a priori* intérêt à ne pas fournir ses clients. Nous considérons donc que chaque fabricant agit de manière à répondre à ce qu'il prévoit être leurs besoins. C'est donc à chaque fabricant qu'il appartient en premier lieu de mener une analyse des risques qui pourraient le conduire à faillir et d'établir des plans de continuité d'activité pour réduire ces risques à leur minimum, sous contrainte de rentabilité de sa production. Ces plans doivent traiter tout autant les risques internes à l'entreprise que les risques externes, en prenant en compte l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement.

²² Article R5124-49-1 CSP « -La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur... de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments... Ce délai de 72 heures peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient.

II. - Cette rupture d'approvisionnement peut être imputable notamment à une rupture de stock, laquelle se définit comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament. »

- La première grande catégorie de cause de fourniture insuffisante est le défaut Qualité : ce sont tous les cas où la production n'atteint pas les objectifs de coût de fabrication, de conformité technique ou de délai prévus.

Les raisons peuvent être internes (défaut sur une machine, erreur humaine) ou externes (défaillance d'un fournisseur en amont mais aussi catastrophe naturelle, attentat, ...). Les risques sont d'autant plus importants que le processus de fabrication est complexe. Leur maîtrise relève du Système Qualité de l'entreprise, y compris pour les risques externes.

La redondance est la manière la plus fréquente de réduire les risques Qualité externes, sur lesquels le fabricant n'a pas de prise directe. Un risque externe particulièrement difficile à réduire est la présence d'un fournisseur unique à un endroit de la chaîne de production. Il peut s'agir d'un fournisseur de matière première, de principe actif, de produit intermédiaire, d'emballage, de service logistique (transport, stockage), ... Cette situation peut résulter de la nature même du produit de santé fabriqué et s'imposer ainsi au fabricant. Les possibilités de réduire ces risques sont limitées, en dehors de la réintégration en interne - qui dans bien des cas est toute théorique - de la constitution de stocks de sécurité - qui permettent au mieux d'absorber des interruptions temporaires, ou la redondance (ou diversification) des sources ou fournisseurs dans la chaîne de production.

Bien entendu, toutes ces mesures de réduction de risque ont un coût. Ce coût va entrer en compte pour déterminer le plus bas niveau de risque économiquement acceptable pour le fabricant.

- La deuxième grande catégorie de cause de fourniture insuffisante est l'Economie : dans cette catégorie, figurent par exemple les arrêts de fabrication pour cause de rentabilité insuffisante²³.
- Enfin, après les catégories Qualité (internes ou externes) et Economie, la dernière grande catégorie de cause de fourniture insuffisante provient du marché. La qualité de production (coût, conformité technique, délais) est conforme aux prévisions, mais les quantités disponibles sur le marché ne suffisent pas à satisfaire les besoins.

Deux situations très différentes peuvent se présenter qui génèrent un écart entre l'offre et la demande :

- (i) une erreur de prévision ; il faut alors espérer que les stocks en place couvrent le besoin suffisamment longtemps pour permettre d'adapter la production ;
- (ii) une limitation de l'offre due à une restriction d'accès au marché pour raison réglementaire²⁴.

Dans ces deux cas, la facilité d'adaptation dépasse le seul industriel pour impliquer aussi le régulateur qui agira en fonction de son appréciation de l'impact sur la santé publique.

En synthèse, si la prévention des pénuries aboutit toujours à une question économique, elle commence toujours par un volet particulier du Système Qualité du fabricant : le plan de continuité d'activité établi après l'analyse des risques. Les pouvoirs publics peuvent intervenir par la suite s'ils considèrent que le niveau résiduel de risque est inacceptable pour la santé publique. Leur intervention peut être sous forme d'aide ou par la voie réglementaire (*cf. infra 2.2*).

²³ La sous-estimation des besoins d'un médicament peu rentable serait également une cause de fourniture insuffisante qui relèverait de la catégorie Economie si elle était délibérée, ce que la Mission n'envisage pas.

²⁴ Nous rangerons les restrictions d'accès au marché pour raisons logistiques dans les défauts Qualité.

- Illustration des principales causes de ruptures de production

Pour illustrer ce qui précède, notons que l'analyse des pénuries en France réalisée par le Leem²⁵ en a attribué 35 % à des causes qui relèvent de la catégorie Qualité ci-dessus, 7 % à des causes de la catégorie Economie et 58 % à des causes de la catégorie Marché. Le rapport Biot attribuait à des causes d'origine industrielle 61 % des ruptures de stock déclarées en France entre 2015 et 2018 (catégorie « défaut Qualité ») ; les autres causes sont les mises à niveau juridiques ou réglementaires (10 %), l'économie (23 %) qui regroupe des causes internes (catégorie « Economie ») et d'autres externes, comme les ruptures de stock d'un concurrent (catégorie « Marché ») ; 5 % sont non renseignées. On note qu'alors qu'elle porte sur une base très proche, cette décomposition apparaît très différente de celle du Leem, d'où l'intérêt d'établir la partition la plus claire possible pour bien étudier ces causes.

Dans l'analyse des causes de rupture intervenues entre 2013 et 2017, présentée par FDA²⁶, 67 % relevaient de la catégorie Qualité (interne et externe confondus), 12 % de la catégorie Marché (accroissement imprévu de la demande), 3 % de la catégorie Economie (arrêt de production) ; 18 % des causes restaient inconnues.

- Parmi les problèmes Qualité interne recensés, l'exemple des médicaments sous forme stérile injectable revient fréquemment, tant en France qu'à l'étranger). La complexité de leurs processus de production est reconnue par tous.
- Parmi les problèmes Qualité externes, celui du fournisseur mal maîtrisé semble être le plus fréquent.

La difficulté de maîtriser un fournisseur peut provenir de l'éloignement, d'un rapport de force défavorable ou aussi d'une situation subie par ce dernier (*e.g.* : plan « blue sky » chinois qui a conduit à la fermeture concomitante d'usines jugées trop polluantes, mais aussi le jeu de la clause « America first »²⁷, ou le tsunami du 11 mars 2011 au Japon).

Mais le risque que fait peser le fournisseur unique reste le plus réel. Mal maîtriser un fournisseur peut être acceptable pourvu qu'on ait une seconde source. La vulnérabilité induite par un fournisseur unique s'est particulièrement révélée pendant la crise Covid, qui a mis toutes les entreprises en tension²⁸.

- La dimension économique est toujours présente. Quand la rentabilité est faible, les efforts acceptables en réduction de risque sont évidemment limités. C'est le cas pour pratiquement toutes les fabrications de médicaments génériques. Il ne faut donc pas être surpris que la FDA constate que 67 % des références en ruptures concernent des médicaments dont le brevet est tombé.

²⁵ « Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem », édité le 19 février 2019

²⁶ « [Drug shortages : root causes and potential solutions](#) » 2019

²⁷ Qui a réservé les fabrications de fournisseurs américains en priorité aux Etats-Unis

²⁸ Les causes d'arrêt ou de retard de production sont arrivées d'endroits où on ne les attendait pas nécessairement : un arrêt de livraison d'emballage, l'absence de pièce d'usure d'une machine, des pénuries de consommables de production, ... moins spectaculaire mais tout aussi réel que la pénurie de corticoïdes due à la défaillance de l'unique fournisseur de principes actifs localisé en Chine.

- Enfin, parmi les causes de pénuries qui tiennent au fonctionnement du marché, une épidémie peut par exemple être source de pénuries locales, quand des différences réglementaires font obstacle à la circulation des produits : le médicament²⁹ est disponible mais ne peut arriver au patient. Chaque spécificité réglementaire exige de la part du fabricant de déterminer un besoin prévisionnel spécifique adapté. Plus ces spécificités sont nombreuses, plus il a de risques de se tromper dans ses prévisions de besoin.

Les appels d'offres de grands acheteurs créent également une nouvelle source d'erreur de prévision, quand ils ne précisent aucune quantité prévisionnelle ou quand leurs résultats sont donnés très peu de temps avant les demandes de livraison. Rares seront les industriels capables de livrer sous 15 jours une quantité qui représente 3 mois de production, et rares seront ceux qui vont volontairement accumuler 3 mois de production en stocks pour anticiper le gain incertain d'un appel d'offres.

La défaillance d'un concurrent est une autre raison d'erreur de prévision. Le risque sera directement lié à la comparaison des tailles de celui qui fait défaut et de ceux qui continuent leur activité.

Enfin, dernière illustration des difficultés de marché auxquelles les fabricants peuvent être confrontés, celle des variations non pas quantitatives mais qualitatives, provenant d'une modification des règles d'accès au marché. Pour les médicaments, l'étiquetage est un exemple constamment rappelé. Pour les dispositifs médicaux, l'application de la directive européenne 2017/745 sur les dispositifs médicaux mérite attention.

La directive 2017/745 sur les dispositifs médicaux dite règlement « MDR » (medical device regulation) est entrée en vigueur le 26 mai 2021. Elle donne un délai de 3 ans aux industriels pour se mettre en conformité, y compris pour les dispositifs déjà commercialisés. Ce sont plus de 500 000 produits (pour 1500 entreprises en France, 32 000 en Europe) qui doivent être certifiés par seulement 21 organismes notifiés en moins de 3 ans. Compte tenu de l'encombrement interne aux entreprises, du fait des dossiers d'approbation à reconstituer, et externe sur les circuits d'approbation, nombre d'industriels français³⁰ prévoient de cesser de fabriquer des références de produits, car ils n'auront matériellement pas le temps d'obtenir une ré-approbation³¹. Dans cette situation, la pénurie n'est plus un risque mais une certitude. Si les pouvoirs publics souhaitent maintenir la réglementation en l'état, il leur appartient de se rapprocher des industriels pour réduire l'impact des abandons d'exploitation sur la santé publique.

En parallèle, signalons que :

- pendant que les industriels français sont mobilisés par la mise au point des dossiers d'approbation de leurs produits anciens, ils n'en développent pas de nouveaux ;
- les arrêts de fabrication auront évidemment un effet sur l'emploi ;
- mais que ces arrêts n'auront pas forcément d'effet d'allègement des circuits d'approbation, car certains industriels, notamment non européens, se positionnent pour reprendre à leur compte les fabrications arrêtées pour lesquelles ils soumettent un dossier à leur nom.

²⁹ Dans l'Union Européenne, ces barrières existent pour les médicaments mais pas pour les dispositifs médicaux.

³⁰ Dans son « Panorama 2019 », le SNITEM indiquait que 70 % des entreprises ont prévu d'abandonner une partie de leurs fabrications du fait de l'entrée en vigueur du nouveau règlement.

³¹ Les entreprises auditionnées par la Mission devront faire des choix et arrêter la production de certaines références, généralement les plus anciennes, jusqu'à 30 % des portefeuilles produits, ce qui représente jusqu'à 15 % du chiffre d'affaires. Les marchés seront repris par les pays spécialisés dans les produits génériques (Chine, Inde...).

Compte tenu de l'ensemble de ces impacts, et tout en saluant les avancées portées par ce règlement et sans envisager d'en différer l'application pour les DM nouveaux, nous recommandons que le renouvellement des certificats en cours de validité prenne en compte la capacité des industriels et des organismes notifiés à constituer et valider les dossiers. La Mission estime qu'il est meilleur pour la santé publique de consacrer du temps à améliorer les dispositifs existants ou à en développer de nouveaux, plutôt que de mettre à un meilleur niveau les dossiers de ceux qui ont déjà été approuvés.

1.3.2 Outils de déclaration des ruptures ou risques de rupture

Depuis la remise du rapport Biot, qui signalait le caractère peu fiable et peu exploitable des informations transmises par les entreprises à l'ANSM, un certain nombre d'actions ont été lancées qui se traduisent aujourd'hui par de nouveaux outils. Certains permettent la saisie d'informations de tensions ou ruptures (déclarations), d'autres sont des outils d'information à l'intention du public. Enfin, les acteurs constituant des stocks disposent de leurs propres logiciels. Les logiciels concernant les tensions et les ruptures sont spécifiques aux médicaments, tandis que les applications de gestion de stocks, utilisées par les opérationnels en entreprise, à l'hôpital ou par les centrales d'achat, sont généralement communes aux deux types de produits, médicaments et DM.

A l'exception de l'outil DP ruptures, expérimenté dès 2013, et qui vise la déclaration par les pharmaciens des ruptures constatées à leur niveau (information transmise à l'ANSM), les outils numériques de gestion des tensions et ruptures ont fait leur apparition récemment. L'ANSM a notamment numérisé les formulaires de déclaration des tensions et ruptures via la plateforme Trustmed qui permet la déclaration en ligne.

L'ANSM dispose notamment en propre d'un certain nombre de fichiers sous Excel réalisés en tant que de besoin à partir de ses propres saisies ou par l'exploitation de formulaires numérisés envoyés par les entreprises (notamment les EDL et les PGP imposés par la réglementation), d'extractions des outils précédents ou de bases de données nationales.

Concernant les dispositifs médicaux, l'ANSM expérimente actuellement un processus de déclaration par les industriels, de même nature que pour les MITM mais sur une base volontaire. Le formulaire de déclaration est saisi par l'entreprise qui extrait certaines données ciblées que l'ANSM met en ligne sur son site.

Parallèlement les syndicats professionnels Leem, GEMME et LEMI ont fait développer et déployer dans le cadre du plan d'actions « Ruptures » du Leem de 2019 un outil, TrackStocks, qui consolide les informations de tensions et ruptures de différents fournisseurs de médicaments identifiés comme à risque par l'ANSM (et les substituts possibles) et les lui transmet. L'agence fait un usage limité de l'outil (peu de produits gérés, pas d'exploitation des fonctions statistiques disponibles) et ne semble pas envisager d'étendre son utilisation (DM, sites de production intermédiaires), bien que ceci soit techniquement réalisable.

D'autres logiciels de gestion des tensions et ruptures sont utilisés en aval de la chaîne, sans lien avec les outils précédents, par exemple HERMES Rupture, application informatique d'UniHA, destinée au suivi des ruptures de ses adhérents, ou HOSPISTOCK, solution métier de partage d'informations sur les difficultés d'approvisionnement, développé par l'éditeur MaPUI, qui s'adresse aux industriels pharmaceutiques, aux coordonnateurs de Groupements d'Achats privés ou publics et à leurs pharmacies à usage intérieur (PUI) adhérentes.

Ces différents outils logiciels ne semblent pas relever d'un plan d'ensemble global cohérent, et des saisies manuelles sont parfois nécessaires. L'information n'est pas toujours codifiée, et il n'existe pas de doctrine globale publiée en la matière. Les applications informatiques de gestion de stocks ne sont en général pas directement connectées à ces outils.

Une recommandation portant sur l'évolution des dispositifs de déclaration de rupture ou de risques de rupture est présentée *infra* (n°20, cf.3.1.2).

2 Les solutions de nature à assurer la continuité d'approvisionnement pour les produits critiques sont identifiées mais doivent être mieux organisées, ciblées et pilotées

2.1 Dans le cadre des travaux menés depuis plusieurs années sur les ruptures d'approvisionnement, de nombreuses solutions ont été avancées, dont les degrés de mise en œuvre varient

L'état des lieux des initiatives publiques et de leur mise en œuvre distingue les mesures de prévention ou correction de pénuries, et les mesures de relocalisation ou de développement de capacités territoriales de production³².

2.1.1 Les mesures de prévention ou correction de pénuries et leur état de mise en œuvre

2.1.1.1 Les mesures spécifiques à certains produits ou domaines prévues dans la Feuille de route ont avancé sans avoir encore abouti

- La mesure pilotée par l'INCa et le Leem, évoquée *supra* (1.1.1.1), visant à : « sécuriser l'approvisionnement en anticancéreux anciens à risque fort de pénuries, y compris en favorisant la localisation en France de la production » a été initiée par le CSIS en 2018, puis intégrée à la Feuille de route nationale de lutte contre les pénuries de médicaments. Au regard du bilan à date de cette action (*cf.* annexe), la Mission considère que les travaux de l'INCa ont permis de progresser notablement sur le plan méthodologique, en matière d'identification de produits critiques. La Mission s'en est d'ailleurs inspirée. Mais, ils n'ont pas encore permis de dresser la liste de produits critiques en oncologie du point de vue industriel (faute de données disponibles), ni *a fortiori* de mettre en œuvre des mesures de sécurisation d'approvisionnement.
- Quant aux médicaments antibiotiques, l'action de la Feuille de route « Trouver des solutions pour les antibiotiques à risque fort de pénuries » s'articule avec l'action 37 relative à la lutte contre l'antibio-résistance (*cf.* annexe). Compte tenu de son lancement en novembre 2020,

³² Les mesures qui ont pu être avancées en France pour pallier les problèmes de pénuries ou ruptures d'approvisionnement en produits de santé, et dont la mise en œuvre est amorcée pour certaines d'entre elles, relèvent, dans l'ordre chronologique de deux rapports de l'Académie de pharmacie (2013 et 2018), d'un rapport d'information du Sénat de 2018, du CSIS 2018, de la Feuille de route « lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France » (2019-2022), du rapport au premier ministre (mission visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels- J. Biot, 2020), des plans de relance ou de lutte contre la crise sanitaire, de la stratégie pharmaceutique européenne (2020) et enfin, plus récemment encore du CSIS de juin 2021.

la phase de sélection des mesures envisageables n'est prévue qu'au printemps 2022, avec un suivi de mise en œuvre sur 2023.

2.1.1.2 Les mesures palliatives prises en temps de crise prouvent l'efficacité d'une mobilisation volontariste

La Mission a sélectionné quelques mesures illustratives de la capacité de réaction et d'organisation rapide de solutions palliatives en cas de crise. La crise sanitaire a, en effet, été propice à l'adoption de mesures d'urgence destinées à assurer l'approvisionnement voire la production alternative en produits essentiels, pour faire face à la pandémie. La question des stocks stratégiques d'Etat ne s'inscrit pas dans le champ du présent rapport.

- Dans le domaine des médicaments en tension grave pendant la pandémie, une production publique ou sous contrôle public de cinq molécules a été organisée en urgence

Dans le contexte de fortes tensions d'approvisionnement, notamment en curares, dues à un accroissement massif des besoins, il a été décidé de mettre en œuvre en urgence des mesures exceptionnelles de sécurisation de l'approvisionnement au bénéfice des services de réanimation.

- En 2020, ces mesures ont permis à la fois
 - Un achat de matières premières par l'AGEPS (Agence Générale des Equipements et Produits de santé, AP-HP),
 - La mobilisation des équipes de pharmacotechnie de plusieurs centres hospitaliers universitaires (CHU), afin de réaliser des préparations hospitalières à partir des matières premières, sur la base des monographies disponibles : la réalisation de lots pilotes³³ a lieu dans six CHU, puis l'accord des agences régionales de santé (ARS) compétentes est donné pour le lancement de la production, l'autorisation du ministère intervenant en dernier lieu,
 - La mise en place de contrôles croisés entre les pharmacies à usage intérieur concernées et par l'ANSM.
- En 2021, sur la base de stocks de principes actifs acquis par l'AGEPS, une opération de sous-traitance avec le façonnier Delpharm a permis la production de cisatracurium à fort dosage,
 - En utilisant la monographie établie précédemment par le réseau des pharmacies à usage intérieur (PUI),
 - Avec des contrôles confiés aux CHU de Lille et Lyon, sous supervision d'ensemble de l'ANSM, et libération des lots par le pharmacien responsable de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP,
 - Et acquisition par l'établissement pharmaceutique de Santé publique France, pour mise à disposition des PUI des établissements de soins qui en auraient besoin.

³³ Atracurium, cisatracurium, rocuronium, kétamine, midazolam

Les deux opérations menées montrent ainsi la capacité de mobilisation publique collective et la possibilité pour les PUI de produire dans l'urgence des préparations hospitalières, à une échelle qui ne peut cependant rester que limitée, et le potentiel de coopération public-privé dans le cadre d'opérations de sous-traitance encadrée.

- Dans le domaine des dispositifs médicaux

On rappelle qu'il n'existe pas à ce jour de disposition législative et réglementaire en matière de gestion de tensions ou de pénurie pour les DM, au contraire du dispositif en vigueur dans le domaine du médicament.

L'approche de l'ANSM pour les DM a été de mettre en place un dispositif ouvert, sans liste préétablie. Les listes de DM ou diagnostics in vitro (DMDIV) sont vues par l'agence comme devant rester des outils de réponse à des situations précises identifiées. L'enjeu est donc de caractériser, de faire remonter et circuler l'information. L'agence a ainsi mis en place le "groupe contact" (*cf. supra 1.1.2.2*) initialement lié au Brexit, puis à l'entrée en vigueur des règlements relatifs aux DM et DMDIV³⁴.

L'AP-HP a traité de façon originale en mars 2020 un problème de tension de pousse-seringues électriques, un équipement critique des services de réanimation. Il s'agissait de trouver rapidement 5000 de ces équipements pour permettre d'équiper plus de mille lits Covid-19, quelques jours avant le pic épidémique de Covid-19 en Île-de-France.

Des spécialistes de la conception innovante de l'Ecole des Mines de Paris et leurs étudiants ont recherché et trouvé des solutions atypiques qui ont notamment permis de

- Diffuser des protocoles thérapeutiques permettant un usage très économe des équipements (gain de 50 % voire parfois 80 % des équipements nécessaires par lit de réanimation) grâce à l'activation des sociétés savantes de réanimation ;
- Développer le recours à des dispositifs techniques de substitution (compteur de gouttes optiques par exemple) possédant des caractéristiques similaires aux pompes à perfusion en indiquant les fournisseurs adéquats ;
- Accéder à des nouveaux fournisseurs et à de nouveaux réseaux logistiques, en France mais aussi en Chine, permettant la commande ferme de plusieurs milliers d'appareils.

³⁴ règlements spécifiques aux dispositifs médicaux (UE 2017/745) et DMDIV (UE 2017/746)

L'ensemble des dispositions préventives et correctives concernant les tensions et ruptures, vues de l'ANSM, est synthétisé dans le tableau ci-après.

Tableau 3 : Actions préventives et correctives ANSM-présentation temporelle

| Etape | Plan qualité | Suivi tension | Gestion tension et prévention rupture | Gestion de crise | Mesures correctives | Inspection |
|-------------|---|---------------------------------|---------------------------------------|------------------|---------------------|-----------------------------|
| Médicaments | PGP, DossierAMM*, Déclaration MITM*, EdL* | TrustMed TrackStock, DP rupture | TrackStock, Entretiens fournisseurs | Structure ad hoc | Analyse EdL* | Suivi stocks réglementaires |
| DM | Système qualité | Déclaration en ligne DM | Groupe contact | Groupe contact | ? | ? |

* Documents exploitables en prévention des pénuries, bien qu'ayant prioritairement une autre finalité

Source : Mission

2.1.1.3 Les mesures préventives relatives à la constitution de stocks, et propres aux médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, montent en charge

- La notion de « médicament d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM) sert de socle à une série de mesures, en cours de mise en œuvre, destinées à prévenir ou contenir les ruptures de stocks.

La notion de MITM

Les MITM ont été introduits dans le code de la santé publique par la loi n°2016-41 du 28 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article L5111-4 du code de la santé publique) et sont définis comme «les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court 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».

Le décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 est venu préciser les dispositions de cette loi.

La liste des classes thérapeutiques contenant des MITM mentionnée à l'article L 5121-31 du code de la santé publique et basée sur la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) figure en annexe de l'arrêté du 27 juillet 2017.

Aux termes de ces textes, il est de la responsabilité des laboratoires concernés d'identifier les spécialités exploitées en tant que MITM et au vu des critères fixés par le décret précité d'élaborer des plans de gestion des pénuries (PGP) pour certains d'entre eux.

Toutefois, l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020 et son décret d'application sont venus substantiellement modifier ces dispositions ainsi que l'encadrement des tensions d'approvisionnement, en rendant l'élaboration d'un plan de gestion des pénuries (PGP) obligatoire pour tous les MITM.

Source : ANSM

Les titulaires d'autorisations de mise sur le marché (AMM) et exploitants de MITM sont tenus à un certain nombre d'obligations : information de l'ANSM en amont de tout risque de rupture de

stock ou de rupture effective, élaboration d'un PGP et le cas échéant mise en œuvre des mesures qu'il prévoit, information et conditions préalables à une cessation de commercialisation, constitution de stocks, obligation éventuelle d'importation d'alternatives au cas où les mesures palliatives ne permettraient pas de couvrir les besoins, renforcement des cas où une sanction financière peut être infligée³⁵.

Cet ensemble de dispositions constitue un arsenal permettant de prévenir et de faire face aux situations de pénuries temporaires. Il décline l'obligation « d'approvisionnement approprié et continu » destiné « à couvrir les besoins des patients en France », issu de la législation communautaire et transposé en droit interne³⁶. Il est en cours de mise en place.

- L'information de tout risque de rupture de stock ou de rupture effective doit être communiquée à l'ANSM, le plus en amont possible (« dès que l'entreprise en a connaissance »)³⁷. Un site de déclaration en ligne des pénuries et risques de pénuries a été ouvert en mai 2021, sur la plateforme Trustmed (*cf. supra* 1.3.2), qui permet également des échanges avec l'ANSM. Le partage d'informations entre Etats membres dans ce domaine semble également avoir progressé (action 24 de la Feuille de route)³⁸.
- Les titulaires d'AMM et exploitants de MITM mettent en œuvre des PGP dont l'objet est de « prévenir et pallier toute rupture de stock »³⁹. Cette obligation, qui était réservée à certaines catégories de MITM⁴⁰ a donc fait l'objet d'une généralisation. Après consultation publique, et par décision de l'ANSM du 23 juillet 2021, les lignes directrices pour l'élaboration des PGP ont été publiées. La décision de l'ANSM précise que « le degré d'effort, de formalisation et de documentation de chaque PGP devra être proportionné au niveau de risque considéré et tenir compte notamment de la part de marché que représente la spécialité ». Déposés annuellement en décembre, les PGP devront contenir, outre des éléments descriptifs généraux sur les spécialités concernées, une appréciation des risques, les mesures de prévention prévues, et enfin les mesures de gestion en cas de survenue d'une rupture de stock. Les industriels, les plus nombreux, dotés de Systèmes Qualité interne disposaient de plans de même nature et devront donc les présenter de manière standardisée. Pour ceux qui n'en disposaient pas, véritables cibles de la mesure, il s'agira de mener rapidement une analyse de risque suivie de la déclinaison de mesures préventives et palliatives. Deux enjeux doivent être soulignés

³⁵ Article L. 5423-9 CSP

³⁶ Article L 5121-29 CSP

³⁷ Article L 5121-32 CSP

³⁸ Au niveau européen, l'ANSM (DI – pôle DQRS) indique « participer au « SPOC system » qui est un programme dont l'objectif est d'améliorer le partage des informations entre les Etats membres, l'agence européenne du médicament (EMA) et la Commission européenne sur les pénuries de médicaments humains et vétérinaires et de coordonner les actions visant à prévenir et à gérer ces pénuries. Cela inclut le partage d'informations sur les médicaments alternatifs disponibles dans les autres Etats membres. Une première phase pilote s'est déroulée d'avril à août 2019 et a permis l'échange de 52 notifications entre 24 membres. Le programme poursuit sa montée en puissance pour notamment affiner la définition des ruptures devant être signalées via le réseau. »

³⁹ Article L 5121-31 CSP

⁴⁰ Cf. ancien article R 5124-49-4 délimitant le périmètre des MITM pour lesquels l'exploitant devait constituer un PGP, au regard de deux critères :

« 1° L'absence, au regard de l'importance de la part de marché du médicament concerné en France, de médicaments contenant la même substance active ou appartenant à la même classe thérapeutique et disponibles en quantités suffisantes sur le territoire français. Il convient de tenir compte, le cas échéant, des spécificités au regard de son utilisation et de ses conditions d'administration, de la population cible et de la pathologie concernée ;

« 2° Les fragilités inhérentes à la fabrication du médicament concerné, notamment l'absence d'autres sites pour la fabrication ou le conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de

- L'élaboration d'un PGP n'a de sens que si chaque entreprise se saisit de cette opportunité pour l'inscrire dans une politique de Qualité plus large (cf. *infra* 2.2.1.1) ; les efforts de sensibilisation des industriels en ce sens devraient ainsi être privilégiés, même si des contrôles ponctuels de pertinence des PGP doivent être diligentés par l'ANSM ;
 - Il sera également indispensable d'inscrire la notion de PGP dans une approche communautaire (cf. *infra* 3.1.2), afin d'harmoniser les exigences nationales en la matière, la France apparaissant pionnière sur ce sujet.
 - L'entreprise qui prend la décision de suspendre la commercialisation doit en informer l'ANSM un an à l'avance⁴¹. La cessation de commercialisation ne peut intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir les besoins.
 - En dernier ressort, l'ANSM peut faire procéder par l'entreprise défaillante, pour certains produits⁴² et à ses frais, à l'importation de toute alternative médicamenteuse, lorsque ni les alternatives disponibles ni les mesures communiquées par l'entreprise ne permettent de couvrir les besoins nationaux⁴³. Le décret d'application du texte législatif issu de la LFSS pour 2020 n'a pas encore été adopté. Néanmoins dans les situations visées, et dans la période précédente où elle ne disposait pas de pouvoirs renforcés en la matière, l'ANSM indique qu'elle ne rencontrait pas d'opposition particulière à l'importation de la part des exploitants défaillants⁴⁴, comme en témoignent d'ailleurs les nombreux exemples repérables sur son site institutionnel⁴⁵.
- Les titulaires d'AMM et exploitants de tous les médicaments sont tenus de constituer un stock de sécurité destiné au marché national, dans une limite de 4 mois de couverture des besoins⁴⁶.
 Le dimensionnement du stock de sécurité⁴⁷ varie de une semaine à 4 mois selon la nature des produits, leur sensibilité en termes de santé publique et l'historique connu des risques de ruptures ou ruptures avérées⁴⁸.
 Plusieurs enjeux relatifs à l'obligation de constitution de stocks méritent d'être rappelés :

conditionnement, la complexité de la réalisation des opérations précitées ou de celles relatives au stockage ou au transport du médicament concerné. »

⁴¹ Article L 5124-6 CSP

⁴² les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou les vaccins mentionnés au deuxième alinéa de l'article L. 5121-31

⁴³ Article L 5121-33 CSP

⁴⁴ Il est répondu aux interrogations techniques dans un Guide d'aide au dépôt des demandes d'autorisations d'importation destiné aux laboratoires

⁴⁵ Cf. « disponibilités des produits de santé » ; en cas d'indisponibilité, il est précisé le cas échéant, pour certains produits, que des importations permettent la mise à dispositions d'alternatives. Selon l'ANSM, de l'ordre de 200 autorisations d'importations auraient été accordées en 2020

⁴⁶ Articles L5121-29 et R5124-49-4 CSP (décret du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national, entré en vigueur le 1^{er} septembre).

⁴⁷ Défini comme « le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée ci-après, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles. » Art. R. 5124-49-4 CSP

⁴⁸ Le stock minimal est de 2 mois pour les MITM, une semaine pour les autres médicaments, et un mois pour ceux d'entre eux qui contribuent « à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé ». Le seuil minimal de 2 mois pour les MITM peut, sur décision du directeur de l'ANSM, être abaissé dans certains cas (faible durée de conservation, saisonnalité du besoin, gaz à usage médical, spécialité adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine) ou porté jusqu'à 4 mois dans d'autres (lorsque la spécialité a fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes).

- Le suivi pro actif des stocks constitués pour des produits particulièrement sensibles nécessite des moyens particuliers. Si l'ANSM paraît avoir amorcé une telle démarche pendant la période de crise sanitaire, elle mérite d'être poursuivie et amplifiée.
- De même, l'Agence a, suite aux recommandations de plusieurs rapports, développé un nouveau cadre de présentation normalisé des Etats des lieux annuels qui doivent permettre (*cf. supra 1.1.2.1*) d'analyser plus finement et systématiquement les fragilités potentielles des chaînes de production. Les moyens dédiés à la démarche doivent être réunis et mobilisés (*cf. supra 1.2.1*)
- Le stock de sécurité est situé « sur le territoire français, sur celui d'un autre Etat membre de l'Union européenne ou sur celui d'un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ». La disponibilité immédiate n'est donc pas garantie, même si les informations sur la localisation du stock doivent être transmises à l'ANSM et si le règlement exige que les stocks soient « prêts à être distribués sur le territoire français ».
- L'intérêt d'harmoniser une politique de stocks au niveau communautaire est souligné par de très nombreux interlocuteurs de la Mission, qui partage cet avis.
- Le transfert de produits entre Etats-membres, solution complémentaire au stockage de sécurité est aujourd'hui limité par les différences de réglementation, conditionnement, notices, voire indications. L'intérêt d'une harmonisation en ces domaines est évident (*cf. Infra*) et faisait l'objet de l'action 21 de la Feuille de route, qui ne paraît pas avoir progressé.
- Enfin, plus généralement, la Mission rappelle que la constitution de stocks constitue une solution palliative de court terme. Ce n'est pas la seule. Le traitement systémique des vulnérabilités d'approvisionnement permettra de lui donner sa place parmi un ensemble de mesures.

Recommandation n°3 Evaluer la mise en œuvre des mesures relatives à l'élaboration de PGP.

Recommandation n°4 Evaluer régulièrement le niveau des stocks de sécurité constitués par les entreprises et leur disponibilité.

Les lignes directrices des plans de gestion des pénuries ont été publiées en juillet 2021 et les fabricants français sont désormais tenus d'élaborer, de tenir à jour et de transmettre à l'ANSM ces plans pour leurs médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. L'Agence devrait mettre en place une évaluation de l'élaboration des PGP et en rendre compte régulièrement au ministère de la santé. Elle précisera les décisions prises dans les cas non conformes aux obligations réglementaires.

De même pour les stocks de sécurité rendus obligatoires pour tous les MITM depuis septembre 2021, l'ANSM devrait mettre en place une évaluation de leur constitution et en rendre compte au ministère de la santé. Ce suivi précisera les décisions prises dans les cas non conformes aux obligations réglementaires.

- Des mesures visant les dispositifs médicaux sont en préparation et doivent prendre en compte les spécificités de ces produits par rapport aux médicaments.

L'ANSM a souhaité institutionnaliser la pratique de « veille réactive » pour les DM, en formalisant certains échanges tout en installant en septembre 2021 le « groupe contact » expérimenté lors des crises précédentes comme structure permanente, bien que se réunissant avec un rythme variable, dépendant des situations à gérer.

Concernant la formalisation des échanges, l'agence demande aux acteurs de la chaîne de transmettre les informations relatives aux tensions, ruptures ou risques de tension ou de rupture, selon une procédure encore expérimentale à ce jour.

En effet, une phase pilote a été instaurée par l'ANSM, en lien avec les industriels, visant à ce que ceux qui fabriquent et/ou mettent sur le marché des DM et des DMDIV considérés comme « indispensables » (dans une situation donnée), et qui n'ont pas réussi à gérer eux-mêmes la situation, signalent à l'ANSM toute rupture de stock ou d'approvisionnement afin que soient trouvées au plus vite des solutions alternatives pour les patients.

C'est donc, selon ce schéma, la responsabilité première des fabricants d'anticiper et de gérer les situations de tension et de rupture. L'ANSM intervient dans un deuxième temps si le fabricant n'a pas réussi à normaliser la situation.

Pour inciter les fabricants à « jouer le jeu » de l'information précoce, il est envisagé, que l'agence dispose d'un outil juridique, pour rendre ce schéma légal et contraignant. Un amendement a été déposé en ce sens au projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2022, permettant à l'ANSM de sanctionner les manquements dans la transmission par le fabricant d'informations permettant à l'agence de contrôler et anticiper les ruptures. Les DM et DMDIV potentiellement concernés par ce schéma doivent faire l'objet d'une liste publiée par voie réglementaire.

Une telle approche réactive et ouverte prend en compte les spécificités des DM, domaine où des mesures globales sont *a priori* difficilement concevables : diversité des produits, complexité variable (de l'aiguille au Pacemaker...), prix de revient, consommables, lots de maintenance, etc.

2.1.2 Les mesures de relocalisation ou de développement de capacités territoriales

Le gouvernement a mis en place en 2020 des dispositifs visant redévelopper des productions en France dans des secteurs jugés stratégiques, dont la santé.

Cette priorité a pris la forme d'un appel à manifestation d'intérêt – AMI – dit « Capacity Building », spécifique à la santé, et d'un appel à projets – AAP – dit « Résilience », concernant des secteurs stratégiques, dont la santé. Cet effort se poursuit avec la mobilisation d'un dispositif européen d'exception – Projet Important d'Intérêt Européen Commun (PIIEC) – visant le renforcement de notre souveraineté, pour lequel un AMI a également été lancé.

2.1.2.1 AMI Capacity Building : augmenter les capacités de production et sécuriser l'accès aux produits de santé

L'appel à manifestation d'intérêt (AMI) « Capacity building » est un dispositif découlant du Programme d'investissement d'avenir (PIA). Il vise initialement les réponses immédiates apportées pour restreindre la propagation de la Covid-19 et de ses variants ; à terme, il assurera la résilience et le renforcement de l'industrie. Lancé en juin 2020 sur fonds PIA 3 (160 M€), il a été renouvelé en février 2021 sur fonds PIA 4 (300 M€) et étendu à la R&D en vue d'une industrialisation.

Il s'agit d'identifier des projets innovants d'industrialisation de produits de santé, de nature à renforcer la capacité nationale et européenne face à des crises sanitaires, particulièrement en ce qui concerne la fabrication de médicaments impliqués dans la prise en charge de patients atteints

de Covid-19. La mise en place d'un régime d'aides dérogatoire⁴⁹ permet des taux d'aide plus élevés par rapport aux régimes d'aides classiques pour accorder des financements significatifs aux projets.

A court terme, ces dispositifs doivent assurer la mobilisation de l'ensemble des acteurs de la chaîne de fabrication de vaccins et de thérapies innovantes, pour accroître significativement nos capacités de production en produits de santé contre la Covid-19.

A moyen et long terme, ils doivent permettre la reconstruction du tissu industriel pharmaceutique français et contribuer à la réappropriation de notre souveraineté industrielle, en France et en Europe.

Sont éligibles à l'AMI « Capacity building », les sociétés qui produisent :

- Les médicaments impliqués dans la prise en charge des patients souffrant de la Covid-19 (produits de thérapies innovantes ou produits matures, principes actifs ou intermédiaires);
- Les vaccins contre la Covid-19 (nouvelles générations, multi-cibles, composants indispensables aux opérations de conditionnement, consommables nécessaires aux techniques d'injections des doses);
- Les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et les outils impliqués dans les stratégies de dépistage et de diagnostic de la Covid-19 (y compris les consommables plastiques, les réactifs, les robots et les automates nécessaires à ces activités);
- Les dispositifs médicaux impliqués dans la prise en charge des patients souffrant de la Covid-19.

Six projets ont été sélectionnés au titre de cet AMI, concernant des investissements portant sur :

- Des produits aux taux de rentabilité très faible (API⁵⁰ et injectables matures), qui n'auraient pas pu être lancés sans un taux d'aide élevé ;
- Des outils industriels flexibles et modulaires, mobilisables rapidement en cas de crise ;
- Le développement et le passage à l'échelle rapide de produits sous essai clinique sur lesquels l'Etat participe à la prise de risque en cas d'échec.

2.1.2.2 AAP Résilience : soutenir les secteurs critiques – dont la santé - pour réduire la dépendance extra-européenne

Cet appel à projets a été lancé en août 2020 par la DGE et Bpifrance dans le cadre du plan de relance et renouvelé en novembre 2020 (850 M€) pour soutenir l'investissement dans cinq secteurs stratégiques. Les secteurs ciblés sont l'agroalimentaire, les intrants essentiels (chimie - matériaux), l'électronique, les télécom 5G – et la santé. Les projets ciblés sont ceux de création de nouvelles unités de production, de modernisation des unités existantes, de développement et de passage à l'échelle de technologies innovantes.

Les projets attendus du secteur santé concernent des unités de production visant la fabrication de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, de principes actifs ou intermédiaires entrant dans

⁴⁹ régime cadre temporaire RDI SA.57367

⁵⁰ Active Pharmaceutical Ingredient (principe actif d'un médicament)

leur formulation et de médicaments vétérinaires ; de dispositifs médicaux, notamment ceux utilisés dans les services de réanimation lors de la crise Covid 19 (ex : respirateurs, filtres de respirateurs, système clos d'aspiration, pousse seringues...) ; de réactifs et consommables pour le diagnostic *in vitro* de type PCR (amorces, enzymes, cône...) et de réactifs pour les tests sérologiques. Sont également visés les procédés de fabrication utilisant des technologies innovantes (chimie en flux continu, biocatalyse, biofermentation).

2.1.2.3 Bilan global (AAP « Résilience » - volet national - et l'AMI « Capacity building »)

En santé, à fin octobre 2021, on comptait au total 114 projets lauréats (dont 32 au titre du dernier relevé), soutenus à hauteur de 147,6 millions d'euros pour 512,7 millions d'euros d'investissements productifs.

Concernant les médicaments, ces projets concernent 10 classes médicamenteuses sur 13 jugées vulnérables :

- La relocalisation et le renforcement de capacités de production de molécules stratégiques capables de répondre aux besoins européens (antibiotiques, anti-cancéreux...),
- Le développement et la modernisation d'unités pilotes et de production pour des API à très haut potentiel,
- Le développement de procédés de synthèse innovants pour améliorer la compétitivité et le respect de l'environnement (chimie continue...),
- La création de nouvelles unités de production et l'augmentation des capacités de production existantes,
- Le renforcement des unités pilotes et de production des sous-traitants (médicaments essentiels...),
- L'accélération des méthodes de criblage pour les candidats médicaments (antibiotique ...),
- Le développement de nouvelles thérapies animales et humaines,
- La bio-production : passage de production d'ADN, création de nouvelles filières (microbiotes...),

Concernant les dispositifs médicaux, les projets visent :

- La relocalisation et l'augmentation des capacités de production de diagnostics *in vitro* (DMDIV) sous tension durant la crise Covid-19 (tests, consommables...),
- Le soutien pour une Filière RT-PCR souveraine, avec sécurisation de la production de kits de biologie moléculaire (kits d'extraction, amplification...), de consommables plastiques,
- Le soutien au développement et à la diversification des tests (multi-tests, biologie nomade...),
- Le passage à l'échelle industrielle pour la production de DMDIV innovants.

Les résultats obtenus dans le cadre de ces appels à manifestations d'intérêt ou à projet sont intéressants. Néanmoins, la grande hétérogénéité des critères de sélection utilisés ne fait pas apparaître clairement des priorités de politique de santé et ne conduit pas, en particulier, à cibler

des produits de grande sensibilité en terme thérapeutique et dont les vulnérabilités de sourcing ou de production auraient été identifiées *a priori*.

2.1.2.4 AMI dans le cadre d'un Projet important d'intérêt européen commun (PIIEC)

Le PIIEC est un instrument juridique à la disposition des Etats membres de l'UE leur permettant de déroger, sous certaines conditions, aux règles encadrant les aides d'Etat, afin de pouvoir financer directement leurs entreprises. Il a été mobilisé en France en février 2021 (*cf. infra 3.1.2*).

2.2 Pour un cadre d'action simple et adapté aux caractéristiques des vulnérabilités identifiées

De manière globale, les entreprises pharmaceutiques auditionnées par la Mission reconnaissent les efforts entrepris par la France pour améliorer l'environnement législatif et fiscal de l'industrie de la santé. La France est reconnue comme un pays qui soutient l'innovation et qui respecte la réglementation en matière de propriété intellectuelle. Néanmoins, selon elles, leurs décisions de localisation de production répondent à une logique globale intégrant une comparaison des niveaux de fiscalité, du degré de complexité de l'accès au marché, de la prévisibilité de la politique publique, de la formation de liens université-recherche-industrie de production.

Au demeurant, après la feuille de route 2019-2022 (Action 22) qui proposait « des solutions innovantes et des mesures d'incitations financières et fiscales au maintien / relocalisation de sites de production en France ou en Europe », le CSIS de juin 2021 intègre le besoin de réinvestissement public dans la recherche, le soutien aux entreprises, la réduction importante des délais d'accès au marché et leur prévisibilité pour que les signaux de dynamisme et d'attractivité de la France soient entendus à l'international.

Sans négliger ces aspects, qui dépassent largement le cadre assigné au présent rapport, le plan d'actions proposé par la Mission vise de manière plus ciblée, à établir les conditions de maintien ou de rétablissement d'une indépendance stratégique pour des produits de santé essentiels, qui révèlent de réelles vulnérabilités d'approvisionnement. Il se compose de trois séries de mesures destinées à :

- Favoriser un fonctionnement plus souple et sûr des entreprises, notamment grâce au développement de Systèmes Qualité de haut niveau, ou faire évoluer certaines réglementations (221),
- Produire sous pilotage public certains des produits critiques identifiés et appuyer de manière mieux ciblée les investissements visant à l'adaptabilité et à la relocalisation de l'outil industriel (222),
- Mettre en œuvre et suivre précisément les effets des mesures contextuelles favorables aux relocalisations ou évitant des pénuries, dont les principes sont maintenant arrêtés, concernant les achats publics, la fixation des prix des produits et l'évolution des systèmes d'information de pilotage (223).

2.2.1 Des mesures favorisant un fonctionnement plus souple et sûr des entreprises, notamment grâce au développement de Systèmes Qualité de haut niveau

2.2.1.1 Dispositifs de Qualité interne

La directive européenne 2003/94/CE définit (article 2) "l'assurance de qualité pharmaceutique" comme « la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments... sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés », puis les "bonnes pratiques de fabrication" comme « l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi ». En France, le guide des bonnes pratiques de fabrication (BPF) est édité par l'ANSM qui le présente comme un moyen de répondre aux principes de gestion de la qualité (en reconnaissant qu'il peut en exister d'autres).

Les travaux de l'ICH⁵¹ (Q10) ont élargi la notion de qualité au-delà du seul système d'assurance qualité, et affiché l'ambition de décrire « ... un modèle de système efficace de management de la qualité pour l'industrie pharmaceutique, dénommé « système qualité pharmaceutique » ». L'ICH Q10 annonce soutenir un « système qualité pharmaceutique efficace destiné à améliorer la qualité et la disponibilité des médicaments ». En examinant les développements des principes, la Mission a bien observé ceux portant sur l'amélioration de la qualité des produits tout au long de leur cycle de vie mais n'a rien vu à propos de l'amélioration de leur disponibilité. Le constat est que le système qualité pharmaceutique reste essentiellement un système d'assurance qualité produit.

Se focaliser sur l'essentiel pour la santé, soit ici la conformité du médicament au cahier des charges autorisé, est certainement une bonne pratique de régulation. Après la non-conformité, la pénurie de médicament est un autre risque important, que le régulateur a aussi pris en compte⁵². Face aux défaillances répétées que sont les pénuries, il a commencé à imposer des obligations de moyens sous forme notamment de plans de gestion des pénuries ou d'obligations de stocks de sécurité pour les MITM. Pour éviter que ces obligations de moyens ne prennent l'ampleur constatée pour le respect de la conformité du médicament (le guide des BPF dépasse aujourd'hui les 400 pages) et parce que l'analyse des causes de pénurie a fait ressortir les défauts Qualité, à la première place pour la FDA américaine et pour le rapport Biot, à la seconde pour le Leem français, la Mission recommande d'exiger des industriels de santé la mise en place d'un Système Qualité global au meilleur niveau. Ce Système Qualité englobe le respect de la réglementation (notamment l'assurance qualité produit avec les bonnes pratiques de fabrication) mais il ne s'y limite pas : il porte sur tous les processus et ressources de l'entreprise. La mise en place de ces Systèmes Qualité est déjà la règle dans certaines filières industrielles (automobile, aéronautique par exemple). La Mission a constaté que plusieurs des industriels de la santé qu'elle a auditionnés le pratiquaient déjà.

Sans être une réponse absolue, ces Systèmes Qualité ont montré qu'ils apportaient des outils puissants pour élaborer, par exemple, des plans de continuité d'activité qui réduisent les risques de rupture de chaîne d'approvisionnement. Une littérature abondante existe déjà sur ce type de plans, y compris une norme ISO (22301). Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur,

⁵¹ International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain

⁵² L'article L5121-29 du code de santé publique : *les fabricants de médicaments* assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France.

ces plans devront au minimum répondre aux exigences réglementaires des plans de gestion des pénuries.

La recommandation de la Mission est ici que les exigences du Système Qualité global des industriels de santé soient définies par les industriels eux-mêmes, de manière à conserver la souplesse d'adaptation nécessaire à son amélioration permanente, qu'un texte réglementaire aura le plus grand mal à lui apporter. Un délai de 3 ans devrait être suffisant pour converger au niveau national sur ce sujet, à défaut de quoi le règlement s'y substituerait.

Compte tenu de l'importance du risque que font peser les fournisseurs uniques, nous recommandons que les fabricants signalent les fournisseurs uniques qu'ils ont recensés dans les chaînes de production de leurs produits de santé critiques.

Enfin, nous recommandons que :

- Pour les médicaments critiques, tous les fabricants communiquent les niveaux de stock qui figurent dans leurs plans de continuité d'activité aux différents stades de fabrication : nature du produit, quantité, localisation ; en effet, les niveaux de stock doivent être adaptés au niveau du risque résiduel qui ressort des plans de continuité d'activité.
- Pour les dispositifs médicaux critiques, chaque fabricant communique les paramètres qu'il met sous surveillance pour réduire les risques d'interruption de production.

Ces données sont indispensables pour gérer au mieux les transitions en cas de tension de production, quelles qu'en soient les raisons.

Recommandation n°5 Laisser aux entreprises du secteur Industries et technologies de santé un délai de trois ans pour passer de leur système qualité produit actuel à un Système Qualité interne étendu et de haut niveau, couvrant en particulier la sécurité des chaînes de valeur et les relations fournisseurs; prévoir une intervention réglementaire imposant sa mise en place en cas d'échec constaté au terme de ce délai.

2.2.1.2 Simplifications de réglementations

Parmi les vulnérabilités recensées, nous avons noté celles liées au marché. Deux cas bien distincts étaient apparus :

- (i) une erreur de prévision ; il faut alors espérer que les stocks en place apportent suffisamment de temps pour adapter la production ;
- (ii) une restriction d'accès au marché pour raison réglementaire.

La réglementation peut intervenir pour réduire les risques de pénuries dans chacun de ces cas.

- Sur le premier cas, nous ne traiterons pas les erreurs de prévision absorbables dans la marge de fluctuation du fabricant. En revanche, dès qu'on sort de cette marge – ce qui est rapidement le cas s'il est question d'épidémie ou de remplacer un concurrent défaillant, le fabricant va devoir adapter sa chaîne de fabrication (démarrage d'une nouvelle chaîne, recours à un fournisseur supplémentaire, ...) donc sortir du cadre de son autorisation initiale de mise sur le marché et solliciter l'accord du régulateur pour ce faire. Accélérer l'approbation des variations d'AMM est ainsi une recommandation qui revient dans tous les rapports relatifs aux pénuries de médicaments.

Le 20 novembre 2019, l'ICH a approuvé des principes de bonne gestion du cycle de vie des médicaments (ICH Q12). L'ANSM a été tenue régulièrement informée par l'agence européenne du médicament (EMA) des travaux qui ont permis de définir ces principes.

Ces principes s'appuient sur l'analyse des risques associée à un Système Qualité performant. Ils introduisent la notion de « caractéristique définie » du processus de fabrication. Ces caractéristiques définies sont établies lors du dossier d'approbation initiale de mise sur le marché. Elles deviennent les engagements réglementaires, les autres informations étant régulées uniquement par le Système Qualité de l'industriel.

Les demandes de variation d'AMM suivent un processus en deux étapes :

1. L'industriel rédige un document qui présente la modification et les justifications qu'il prévoit ; ce protocole PACMP⁵³ est approuvé par le régulateur ;
2. Quand la modification est faite, l'industriel recueille les données justificatives et, en cas de conformité, les transmet au régulateur.
 - a. si la modification n'impacte aucune caractéristique définie, aucune approbation formelle n'est requise, la conformité des données suffit à valider la modification ; le régulateur se réserve la possibilité d'inspecter les installations *a posteriori* pour vérifier leur conformité au dossier ;
 - b. Si la modification impacte une caractéristique définie, une approbation formelle préalable reste requise avant la mise en production ; le régulateur peut alors approuver rapidement au vu des données conformes.

Ce processus permet de gagner jusqu'à 6 mois sur le délai d'approbation d'une variation⁵⁴.

L'usage de ces principes requiert :

- De la part de l'industriel, un Système Qualité performant ;
- De la part du régulateur, une bonne communication entre les évaluateurs et les inspecteurs qui sont concernés ensemble pour l'établissement du PACMP.

Les médicaments qui bénéficient déjà d'une AMM n'ont pas de caractéristique définie au sens de l'ICH Q12. Les simplifications d'approbation de variation selon qu'elles concernent ou non ces caractéristiques ne sont donc pas accessibles. Cependant, dans le règlement actuel d'approbation des variations d'AMM rien ne semble interdire :

1. Qu'une variation d'AMM soit accompagnée à son début, de l'élaboration, par le demandeur, d'un protocole de gestion de la modification (PACMP) ;
2. Que ce protocole soit revu avec l'ANSM et approuvé par elle (en dehors de toute obligation réglementaire) ;
3. Que l'ANSM donne son accord sur la variation demandée au vu des données fournies par l'industriel telles que prévues par le protocole et, concomitamment, du dossier complet exigé par la réglementation en vigueur (dont le protocole et les données formeront l'essentiel).

⁵³ Post approval change management protocol

⁵⁴ Une variation de type II peut ainsi parfois devenir de type Ib.

Nous recommandons donc que pour faciliter les approbations de variations d'AMM des médicaments critiques, la France expérimente la mise en place des directives de l'ICH Q12 aussi loin que possible dans le cadre réglementaire actuel. Cette possibilité sera réservée aux industriels qui auront démontré la performance de leur Système Qualité⁵⁵.

Les directives Q12 sont explicitement dédiées aux médicaments, mais les principes généraux, sont transposables⁵⁶. Nous recommandons donc cette transposition au secteur des DM, par une démarche conjointe Industrie-Pouvoirs publics.

- Le second cas – restriction réglementaire d'accès au marché – peut être illustré par plusieurs exemples.

Rappelons que la majorité des pénuries concerne les médicaments anciens. Ces médicaments anciens ont la plupart du temps été mis sur le marché avant la création de l'agence européenne du médicament et sont commercialisés sous autant de régimes que de pays dans l'Union. Chacune des autorisations des différents pays devrait avoir fait la preuve de son bien-fondé. Nous recommandons donc que la France reconnaisse, par équivalence, les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments critiques anciens. Il sera alors beaucoup plus facile de faire appel à d'éventuelles capacités de production hors des frontières pour pallier un risque de rupture en France – au problème de l'étiquetage près.

L'étiquetage est une autre barrière aux frontières efficace. De nombreuses recommandations ont là aussi été faites sur ce sujet : « étiquetage » accompagné par QR code sur les médicaments hors du circuit ville (flasher le QR code donne accès à la notice dans toutes les langues de l'Union des pays où le médicament est autorisé) ; étiquettes polyvalentes rédigées dans 3 langues, ... Nous recommandons là encore de tester ces recommandations sur les médicaments critiques.

Dans le secteur des DM, il apparaît plus facile de jouer sur les flux au niveau européen que pour les médicaments. Il existe en effet beaucoup de références avec souvent des possibilités de substitution entre elles. Le conditionnement, le marquage sont homogènes entre pays, même si ce facteur de simplification est pondéré par le fait que les utilisateurs doivent être formés pour utiliser un nouveau dispositif, dont ils n'ont pas forcément la pratique.

Enfin, en lien avec ces problématiques, on rappellera la recommandation visant le renouvellement des certificats des dispositifs médicaux, dans le cadre de l'application du règlement 2017/745, pour éviter à la fois les pénuries et les impacts sur notre souveraineté en matière de santé.

Recommandation n°6 Adopter des allègements réglementaires destinés à faciliter la circulation européenne des produits de santé ou prévenir des causes potentielles de pénuries :

- Pour les variations d'AMM, expérimenter les directives Q12 du Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain ;
- Transposer aux DM les principes de l'ICH Q12 ;

⁵⁵ Cette démonstration peut être apportée par des organismes de certification tiers (par exemple sous la forme d'une certification ISO 9001)

⁵⁶ Il s'agit de la mise en exergue des « caractéristiques définies », dès la conception des processus de production, de la gestion des modifications post autorisation initiale, de la gestion du cycle de vie du produit, encadrés à l'intérieur de l'entreprise par un Système Qualité interne performant, et à l'extérieur par un règlement de sécurité publique externe

-Reconnaître par équivalence les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments critiques dont le brevet est tombé dans le domaine public ;
-Pour les médicaments uniquement hospitaliers, expérimenter l'accès aux notices par QRcode ;
- Promouvoir une révision des dispositions transitoires du règlement européen 2017/745 dit MDR afin de prendre en compte la capacité des industriels et des organismes notifiés à constituer et valider les dossiers de renouvellement des certificats des dispositifs médicaux en cours de validité

2.2.2 Des mesures de sécurisation supplémentaires portant sur les produits critiques identifiés : pilotage public de certaines productions, appui à l'adaptabilité et à la relocalisation de l'outil industriel

2.2.2.1 Capacités de production publique et pilotage anticipé de partenariats public-privé

- Des capacités publiques réservées à la production de contre-mesures NRBC et de besoins prioritaires identifiés pour des situations sanitaires exceptionnelles

Deux sites publics de production pharmaceutique en France subsistent encore aujourd'hui, la Pharmacie centrale des armées (PCA) et l'AGEPS⁵⁷ (Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris, EP-HP). L'AP-HP a décidé fin 2018 de fermer le second pour des raisons de priorité budgétaire⁵⁸, bien que ses installations aient pu être jugées particulièrement adaptées aux très petites séries et répondant à un réel besoin. En effet, l'application stricte des bonnes pratiques de fabrication s'impose à un établissement pharmaceutique fabricant, tel l'EP-HP, avec des conséquences majeures sur les temps de développement et les coûts de mise en production, alors même que l'EP-HP fabrique majoritairement des préparations hospitalières. L'alternative en cours de mise en place par l'AGEPS consiste à coordonner et animer un réseau constitué de façon mixte de PUI ayant gardé des capacités, et de quelques fabricants vers lesquels il est convenu de basculer la production dès que possible – ces délais pouvant être fonction d'exigences réglementaires. Environ la moitié de l'ancienne production de l'AP-HP est aujourd'hui sous-traitée, l'autre moitié devant l'être prochainement⁵⁹.

Néanmoins, pour des produits critiques pour lesquels la production industrielle privée serait impossible ou la production publique préférable voire nécessaire, celle-ci devrait être organisée.

La Pharmacie centrale des armées (PCA) dispose pour ce faire d'une capacité polyvalente avec douze lignes de production permettant la production d'autant de formes pharmaceutiques. Sa mission principale est de répondre, par le développement et la fabrication de médicaments adaptés, aux besoins du soutien sanitaire opérationnel des armées⁶⁰ (en l'absence de spécialités existantes adaptées), mais aussi aux situations sanitaires exceptionnelles, en relation avec Santé Publique France (SPF).

⁵⁷ Agence générale des équipements et produits de santé

⁵⁸ La mise à niveau de l'outil de production de l'EP-HP, au regard des exigences réglementaires en vigueur, aurait nécessité des investissements importants incompatibles avec le budget de l'AP-HP.

⁵⁹ La Mission souligne l'importance du respect des dispositions du code de la commande publique dans les opérations de sous-traitance menées.

⁶⁰ Essentiellement dans le domaine des contre-mesures aux agents NRBC, et des moyens de prise en charge opérationnelle des malades et des blessés : antalgie, gestion du risque hémorragique...

Compte tenu de la réorientation de l'AGEPS, qui ouvre de son côté des pistes prometteuses de collaboration avec des sous-traitants privés (*cf. supra*), la PCA restera le seul outil de production strictement public. Son orientation propre vers les besoins du ministère des armées devant être évidemment préservée, la Mission préconise de garantir néanmoins sa capacité de réponse à d'autres types de besoins, sélectionnés parmi les molécules les plus critiques identifiées grâce à la méthode recommandée plus haut. Cette réponse devrait être anticipée par la sélection, en lien avec la direction centrale du service de santé des armées, des quelques molécules que la PCA serait en capacité de produire, la préparation et la validation des dossiers pharmaceutiques, et la production régulière de lots correspondants de manière à valider les processus industriels.

Recommandation n°7 Réserver certaines capacités de production de la Pharmacie centrale des armées pour la mettre en mesure d'anticiper également la réponse à des commandes adaptées et urgentes en cas de situation sanitaire exceptionnelle

Si un nombre important de produits critiques vulnérables devait être identifiés, (y compris par la revue des plans de continuité d'activités des fabricants de médicaments critiques), la création d'un établissement pharmaceutique public au service de la santé publique nationale qui détiendrait directement certaines AMM (version « civile » de la PCA) pourrait être ultérieurement envisagée. A noter qu'un tel établissement public travaillant dans un intérêt national ne pourrait être rattaché à un hôpital : il devrait être rattaché directement au ministère de la santé et disposer d'un budget en propre.

- Les partenariats public-privé constituent une solution à privilégier

Dans l'analyse des causes de vulnérabilité, les plans de continuité d'activité des industriels peuvent dans certains cas être considérés comme apportant une garantie insuffisante pour la santé publique.

Prévoir une production publique (*cf. supra*) ou des partenariats public-privé est un des moyens de renforcer cette garantie, à commencer par les produits critiques dont l'analyse des chaînes de production a révélé de fortes fragilités. Dans ce cas, les stocks de sécurité devront tenir compte du délai de délivrance de l'AMM.

Cette organisation a été mise en place même en l'absence de pré-planification pour répondre à la pénurie de curare lors de la crise de 2020 (*cf. supra 2.1.1.2*). Il peut être pertinent de la planifier à l'avance.

Une telle organisation n'est certainement pas envisageable pour l'ensemble des médicaments, mais elle le devient quand le champ est limité : les médicaments critiques vulnérables identifiés ou pour lesquels les plans de continuité d'activité des industriels sont insuffisants. Cette organisation peut aussi avoir un caractère temporaire, le temps que ces plans de continuité soient renforcés.

En toute hypothèse, les mesures de ce type prises en urgence pendant la crise Covid en 2020 et 2021 (*cf. supra 2.1.1.2*) témoignent de la nécessité

- D'anticiper l'acquisition de matières premières, d'identifier des filières d'approvisionnement sûres, de se doter de moyens de stockage adéquats,
- D'identifier en amont, un réseau de sous-traitants dotés des capacités de production souples et fiables,
- De mutualiser, sous la coordination d'un chef de file, les moyens de contrôle et de libération de la production,

- De compter sur une articulation fine avec les pouvoirs publics en termes de financement de l'acquisition des matières premières, contrôles et autorisations de la production, distribution des produits en fonction des besoins.

De plus, pour pouvoir être pleinement opérationnel sans délai, il conviendra de mettre les sous-traitants en mesure de tester régulièrement leurs capacités de production,

Recommandation n°8 Anticiper la montée en puissance de productions sous pilotage public, appuyées sur des partenariats public-privé afin de pallier les risques d'approvisionnement pour des médicaments critiques à chaîne de production vulnérable, ou en cas de carence des plans de continuité d'activité notamment, - choisir un ou plusieurs opérateurs publics capables de piloter les partenariats de bout en bout, - prévoir en amont l'achat et le stockage de certains principes actifs correspondants à des produits critiques identifiés et/ou identifier des sources d'approvisionnement fiables et réserver régulièrement des quantités, - développer les cahiers des charges pharmaceutiques, - identifier un réseau de sous-traitants disposant de capacités de productions adaptées, susciter le développement de ces capacités si elles s'avèrent absentes, - tester régulièrement le dispositif de sous-traitance hors situation de crise.

2.2.2.2 Investissement dans l'outil industriel en favorisant son adaptabilité : mieux cibler les AMI

Un élément de réponse aux situations de crise est d'augmenter rapidement la production à partir de l'outil de production existant. Ceci peut être obtenu théoriquement soit par un accroissement sur une ligne existante, soit par l'ouverture d'une nouvelle ligne, soit par la conversion d'une ligne d'un produit voisin pour produire le produit en rupture.

- Éléments de flexibilité qualitative (changement de produit au sein d'une unité de fabrication).

Dans l'industrie pharmaceutique, les possibilités de convertir une unité de fabrication d'un produit à un autre pour combler un déficit global (situation de pénurie) sont limitées.

Entre chimie et biologie, la frontière est peu franchissable car on a à faire à une typologie d'équipement différente.

En revanche, au sein de la production biologique, à terme, les vaccins pourraient être produits par les mêmes équipements, à condition de mettre en place un système d'assurance qualité sans faille.

Au sein de la chimie, il faut d'emblée noter que la fabrication d'antibiotiques doit rester distincte du fait des risques d'allergie des personnels et des patients (contamination croisée à effets graves). Sur les formulations, les formes sèches relèvent de lignes séparées ; mais pour les formes injectables (remplissage), une certaine flexibilité est possible. Des techniques permettent de faire au choix du remplissage d'ampoules de verre ou en plastique ou d'autres contenants.

La santé vétérinaire et la santé humaine sont à peu près alignées du point de vue des exigences et connaissent les mêmes contraintes opérationnelles. Des compensations seraient envisageables du point de vue des personnels (pharmacien responsable...), bien que quasi inexistantes à ce jour.

Le surcoût de la flexibilité doit être pris en compte dans la conception initiale de l'usine et dépend du degré de flexibilité souhaité.

- Flexibilité quantitative : il s'agit d'envisager la création de capacités supplémentaires pour un produit donné.

Une extension au sein d'une même usine est possible (sous réserve de disposer d'une surface pour ce faire), mais requiert environ 18 mois, les délais réglementaires étant réduits si l'on se contente d'une réplique à l'identique des procédures utilisées. Une usine supplémentaire ne peut être

construite que dans un délai compris entre 4 et 6 ans, le délai règlementaire étant plus long.

- Système d'information de production.

Dans tous les cas, la flexibilité rend d'autant plus nécessaire un système avancé de traçabilité du processus de fabrication, composante d'un Système Qualité global (*Cf. supra 2.2.1.1*).

Dans tous les cas également, les décisions favorisant la flexibilité doivent être prise sur la base d'analyses de risques. Les entreprises auditionnées par la Mission soulignent l'utilité d'un appui de la Puissance Publique pour inciter les entreprises au développement de technologies flexibles.

Cet appui peut prendre en compte des critères spécifiques et s'appliquer à la relocalisation ou à l'extension d'unités de production. Les différents AMI et AAP décrits *supra* (*cf. 2.1.2*) montrent que certains projets industriels retenus l'ont été en valorisant le critère de flexibilité.

Les AMI actuels mobilisent un ensemble de critères de sélection très divers, qui ne hiérarchisent pas forcément les attentes en matière de modernisation des outils de production. La Mission recommande que les pouvoirs publics, dans les attendus des AMI, se réfèrent de manière ciblée aux produits critiques dont les chaînes de production sont vulnérables, et aux modes de production qui peuvent constituer des zones de fragilité repérées.

2.2.2.3 Sécurisation des chaînes de production et relocalisations

Un certain nombre de mesures sont couramment prises par les grands acteurs internationaux : diversification des sources (intrants), lorsque cela est possible, et quel que soit le point d'entrée dans la chaîne, des matières premières (notamment dans les DM) ou API, mais aussi de toutes les étapes aval de conditionnement.

Une vigilance particulière concerne les maillons de la chaîne amont qui servent plusieurs fabricants. L'expérience de la crise Covid montre que ces maillons communs monopolistiques ne sont pas nécessairement identifiés par ces fabricants, notamment pour les chaînes les plus complexes.

Pour appuyer ce mouvement de sécurisation des chaînes de production, les pouvoirs publics devraient, là aussi, mieux cibler les AMI.

La relocalisation de certains produits à faible marge ou correspondant à un marché concurrentiel où la France porte une demande marginale ne peut être envisagée, si elle ne conduit pas à une unité de production viable.

Les chaînes d'approvisionnements sont plus ou moins complexes, mais la relocalisation de la dernière étape, celle qui est le siège de la libération du médicament, ne suffit pas toujours à répondre aux questions de pénurie.

Lorsque la production de matière est géographiquement localisée (latex utilisé dans la production de certains DM), les fournisseurs sont plus difficilement diversifiables. Lorsque le savoir-faire est historique et associé à des investissements lourds et à des compétences particulières, les activités sont difficilement reproductibles ailleurs. Dans ces deux cas, les aides publiques à la relocalisation sont impuissantes.

Inversement, sur des produits ou des procédés innovants, correspondant à des marchés émergents, la position concurrentielle des entreprises n'est pas figée et peut être améliorée par des investissements adaptés. L'aide de l'Etat peut améliorer le retour sur investissement de ces nouvelles unités de fabrication, surtout si le succès obtenu permet de développer l'export et favoriser l'accès au marché français avec un prix raisonnable.

Les Appels à manifestation d'intérêt intègrent cette dimension, mais doivent donc être mieux ciblés s'agissant des attentes des pouvoirs publics, sur les produits jugés prioritaires identifiés, ou sur les fragilités repérées dans l'analyse des plans de continuité d'activité des entreprises.

Recommandation n°9 Mobiliser de façon explicite des critères précis de modernisation et de flexibilité de l’outil de production dans les AMI et AAP visant l’indépendance sanitaire, et les appliquer prioritairement aux listes de produits critiques identifiés et aux fragilités repérées dans l’analyse des plans de continuité d’activité des entreprises.

Recommandation n°10 Concernant spécifiquement la relocalisation de la production, orienter les AMI ou AAP vers la sélection des principes actifs, intrants, et produits de santé susceptibles de pallier les vulnérabilités constatées à partir de la liste de produits critiques ou établies lors des analyses de tensions ou des crises pour l’ensemble des produits.

Recommandation n°11 Etablir un suivi des projets industriels retenus dans les AMI et AAP permettant d’établir un bilan périodique de l’atténuation des risques de pénurie.

2.2.2.4 Le marché des protéines plasmatiques thérapeutiques

La Mission n’était pas mandatée pour traiter de la production de biomédicaments. Elle a bien sûr noté la forte mobilisation autour de cette question, et notamment la récente Stratégie d’Accélération Biothérapies et Bioproduction de thérapies innovantes⁶¹, dans le cadre du plan de relance et du PIA 4, mobilisant 800 M€ d’ici 2025.

De manière plus précise, elle a cependant souhaité apporter un éclairage particulier sur le marché des protéines plasmatiques thérapeutiques⁶² (PPT), dont plusieurs interlocuteurs ont souligné l’état de forte tension, avec des pénuries potentielles et des contingentements de livraisons. Ses principales caractéristiques, analysées par l’association des entreprises de PPT, auditionnée par la Mission sont ainsi :

- La forte croissance du marché mondial des médicaments dérivés du plasma, dû pour l’essentiel à l’augmentation de la consommation d’immunoglobulines, alors que la proportion d’albumine et de facteurs de coagulation dans la production totale baisse fortement,
- Un équilibre économique de ce fait plus difficile, car les coûts de fractionnement reposent de plus en plus sur les immunoglobulines et non, comme par le passé, sur une production équilibrée entre l’ensemble des médicaments dérivés du plasma,
- une vulnérabilité de la chaîne d’approvisionnement en plasma, particulièrement sensible au cours des deux dernières années, du fait des limites quantitatives des dons, et, de ce point de vue, une situation de dépendance structurelle de l’Europe, vis-à-vis des Etats-Unis⁶³,

⁶¹ 4 thématiques sont privilégiées :

- Les biotechnologies en oncologie ;
- Les biotechnologies et innovations en thérapie génique et cellulaire hors oncologie ;
- Les systèmes d’optimisation de technologies existantes dont les nouveaux systèmes d’expression permettant de produire ces biomédicaments ;
- Le développement d’unités de production plus performantes et d’outils d’optimisation des systèmes de culture et procédés de bioproduction (Nouvelles unités de production intégrant des innovations technologiques de rupture).

⁶² destinées à soigner les patients atteints de maladies rares et sévères dont, par exemple, l’hémophilie, les déficits immunitaires primitifs, certaines immunodéficiences, des troubles neurologiques et les maladies auto-immunes

⁶³ 38 % des besoins européens sont couverts par du plasma importé des USA, proportion en augmentation qui pourrait atteindre 44 % en 2025 (source PPTA)

- Des capacités de fractionnement présentes en Europe⁶⁴, et en France, où deux usines sont installées⁶⁵, mais dont la capacité ne permet pas de couvrir les besoins, le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) assurant pour sa part un peu moins de la moitié des besoins nationaux,
- Des contraintes spécifiques de fabrication, liées aux techniques de fractionnement, notamment en termes de sécurité, et des durées de péremption courtes.

Sans que la Mission ait pu investiguer ce sujet de manière spécifique, la sécurisation de la filière française des médicaments issus du plasma passe par une série d'actions visant à :

- Assurer la disponibilité du plasma lui-même, en quantité suffisante, ce qui suppose, le cas échéant, de revoir certaines des conditions du don éthique, et avec des coûts compatibles avec l'équilibre d'exploitation du LFB,
- S'assurer de la capacité de production française de PPT, notamment avec la nouvelle usine du LFB, dont la mise en exploitation est attendue au plus tôt en 2024 (le recours aux principes de l'ICH Q12 serait de nature à réduire ce délai),
- S'assurer de l'adaptation des tarifs des PPT aux conditions d'exploitation et tenir compte du contexte international en la matière⁶⁶,
- Adapter les techniques d'achat aux situations de tensions internationales d'approvisionnement, en particulier en diversifiant les fournisseurs, voire en référençant l'intégralité des fournisseurs sur le territoire, en adoptant des techniques d'acquisition au fil de l'eau (système d'acquisition dynamique-SAD, pratiqué par exemple par UNiHa), en acceptant des importations, sur autorisation de l'ANSM et le cas échéant, un assouplissement de certains critères d'autorisation⁶⁷.

Recommandation n°12 Assurer la sécurisation de la filière des produits issus du plasma thérapeutique, en s'assurant à la fois d'une disponibilité du plasma et de l'adaptation des capacités de production, des tarifs applicables et des techniques d'achat.

2.2.3 Des mesures contextuelles favorables aux relocalisations ou évitant des pénuries : achats publics, fixation des prix des produits et systèmes d'information de pilotage

2.2.3.1 Des politiques d'achats public évitant de créer des situations de dépendance ou de pénuries

Ces cinq dernières années, le chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques en médicaments hospitaliers a varié entre 8,1 et 8,9 G€, et représenté un peu moins de 30 % de leur chiffre

⁶⁴ Un peu plus du quart des usines de fractionnement sont sur le sol européen, soit 21 sur 76

⁶⁵ LFB et Octapharma

⁶⁶ Une revalorisation du tarif des immunoglobulines est entrée en vigueur au 1/10/21 ; les tarifs internationaux constatés sont plus élevés que les tarifs français, mais les volumes vendus en France restent par contre très importants, et donc favorisent l'attrait de ce marché, malgré des arbitrages qui peuvent être défavorables.

⁶⁷ L'association des PPT fait ainsi remarquer que, pour les produits utilisant une source de plasma compensé, la France exige une AMM dérogatoire avec renouvellement tous les deux ans, ce qui peut être dirimant dans le cadre d'appels d'offre requérant des livraisons sur des durées supérieures ; des acheteurs hospitaliers de leur côté notent que l'importation de produits nécessite une autorisation de l'ANSM, y compris sur des indications dont le produit importé peut ne pas bénéficier.

d'affaires en France. La tendance sur le long terme semble être une forte augmentation de ces chiffres (2,6 G€ et 15 % du marché en 2000 ; 5,9 G€ et 21 % en 2010), sans doute liée à la progression d'ensemble des dépenses hospitalières mais aussi à celle, spécifique de la consommation et des prix parfois très élevés de nouvelles thérapies, principalement dispensées à l'hôpital, prises en charge sur la « liste en sus ». Une telle tendance est également constatée dans le domaine des DM. Dans ce contexte, les groupements d'achat des hôpitaux constituent aujourd'hui des acteurs structurants pour les industries de santé.

- Les politiques d'achat de produits de santé

De nombreux rapports et programmes publics⁶⁸ ont déjà recommandé que les acheteurs hospitaliers :

- S'astreignent à faire appel à au moins deux fournisseurs chaque fois que c'est techniquement possible,
- S'engagent sur des quantités minimales de commande dans leurs appels d'offres,
- Laisser un délai suffisant au(x) fournisseur(s) retenu(s), entre la notification et la première livraison,
- Fassent jouer effectivement les critères autres que le prix (environnement, qualité, sécurité d'approvisionnement), ce qui suppose d'être en mesure d'objectiver/quantifier de tels critères.

La Mission ne peut qu'abonder dans ce sens, les analyses de vulnérabilité présentées *supra* (1.3.1) ont en effet clairement illustré en quoi la non observation de ces recommandations augmente les risques de pénurie, nonobstant toute clause de pénalité en cas de rupture d'approvisionnement prévue par le marché.

Incidentement, la Mission a également recueilli plusieurs témoignages d'industriels français de taille intermédiaire qui ont renoncé à répondre à des appels d'offres hospitaliers car la taille des marchés proposés rendait insupportable le risque de défaut d'approvisionnement du fait de clause de pénalité financière non plafonnée (« Achats pour compte » pour lesquels le prix du produit de remplacement, très supérieur au prix du produit d'origine, est à la charge du premier fournisseur). Le plafonnement des pénalités financières limiterait ce phénomène qui appauvrit l'offre, accroît en conséquence les risques de pénurie et va clairement à l'encontre de l'objectif de souveraineté nationale.

La Mission a également pris note de points d'attention supplémentaires signalés lors des auditions, notamment la nécessité d'introduction, pour les DM comme pour les médicaments, de critères de sécurité des approvisionnements et de réactivité - ce dernier critère pouvant conduire à des exigences de proximité géographique.

La mise en œuvre des recommandations rappelées ci-dessus ne relève pas principalement de textes règlementaires, mais de directives, guides de bonnes pratiques et, au moment de la rédaction du présent rapport une circulaire ministérielle était en préparation, portant sur ces

⁶⁸ L'axe 2 de la feuille de route « lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France » (2019-2022) comporte une action 15 : adapter les procédures d'achat en établissement de santé (appels d'offre multi attributaires, fiabiliser les quantités annoncées dans les appels d'offre et lisser les flux de commandes...). Le CSIS 2021, notamment, développe ces recommandations. Enfin, dans le cadre du plan Innovation Santé 2030, d'ici la fin de l'année 2021, une circulaire ministérielle doit être adressée aux acheteurs hospitaliers les incitant à développer des pratiques d'achats permettant de sécuriser les approvisionnements. Cette circulaire devrait comporter également des mesures visant à favoriser l'accès aux marchés hospitaliers pour les PME (favoriser l'allotissement, faciliter l'accès à la commande publique pour les PME innovantes...).

différents sujets⁶⁹. La Mission a en particulier pris note de l'intention de mieux orienter l'utilisation des critères d'attribution des marchés, pour des produits critiques : pondération plus importante des critères comprenant des aspects qualitatifs, environnementaux, notamment la sécurité de l'approvisionnement, ou des exigences de nature logistique, et symétriquement de plafonner le critère prix.

Certains les appliquent déjà, telle l'AGEPS pour les hôpitaux de l'AP-HP. Cela s'avère plus complexe pour ceux qui recourent aux « groupements référenceurs » tels UniHA ou RESAH, car ils choisissent alors leurs produits dans un catalogue établi par le groupement. Le groupement qui émet les appels d'offres pour constituer son catalogue ne peut donc prendre aucun engagement ni sur les volumes ni sur les livraisons puisqu'il n'est pas acheteur ; et s'il référence deux produits identiques à deux prix différents, rares seront les acheteurs qui décideront spontanément d'acheter le plus cher dans le but de maintenir la diversité des fournisseurs. Pour pouvoir appliquer ces recommandations et s'engager davantage vis-à-vis des fournisseurs dans l'intérêt de tous, ces groupements d'achat ont donc besoin que les acheteurs qui passent par eux leur transfèrent une partie de leurs pouvoirs. Ces transferts, quand ils impliquent de la circulation d'argent public, sont toujours juridiquement délicats. Leur succès requiert la volonté d'aboutir de toutes les parties prenantes : groupement, acheteurs et direction générale de l'offre de soins. Des travaux en ce sens sont en cours autour d'UniHA par exemple.

Quoi qu'il en soit, la Mission a noté, de la part d'UniHA des pratiques d'achat intéressantes, par exemple des multi-attributions (*cf. supra 2.2.2.4*), ou la forte pondération de critères de sécurité d'approvisionnement (gants nitrile).

En conclusion sur ce sujet, la Mission souligne la difficulté des évolutions en cours qui révèlent une injonction potentiellement contradictoire entre des objectifs toujours importants de gains sur achats pour respecter l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM), et ceux tenant à la sécurisation des approvisionnements qui ont nécessairement un coût.

Recommandation n°13 Evaluer précisément la mise en œuvre et les effets concrets des mesures en cours d'adoption pour adapter les techniques d'achats (multi attribution, application des clauses d'achat pour compte, identification des quantités commandées, utilisation des critères logistique et de sécurité d'approvisionnement), dans le cadre de la Feuille de route de prévention des pénuries de 2019. Si ces effets devaient affecter fortement les gains sur achats réalisés, en tenir compte dans la fixation de l'ONDAM hospitalier.

- Le groupement d'achats CIVICA aux Etats-Unis constitue une référence intéressante

⁶⁹ Situation et modalités d'application de la multi-attribution, conditions d'application de la clause d'achat pour compte (clause d'urgence impérieuse), fixation des quantités maximales et probables de la commande, pondération des critères de sélection

CIVICA Rx est une organisation à but non lucratif et sans actionnaire, fondée par des opérateurs de santé spécifiquement pour faire face aux pénuries de médicaments génériques et aux coûts élevés des médicaments vitaux. CIVICA conclut avec les hôpitaux des contrats à long terme (3 à 10 ans) de fourniture de médicaments avec garanties de volume et mécanismes de répartition des volumes entre les clients en cas d'insuffisance. Elle a une distribution directe, sans intermédiaires et offre un prix unique à tous ses clients, indépendamment des quantités⁷⁰. Le spectre d'intervention de CIVICA est délibérément ciblé sur les médicaments génériques qu'elle estime les plus exposés au risque de pénurie ou de dérapage de prix (vers le haut). Début 2021, elle disposait de 41 médicaments génériques différents sous plusieurs formes posologiques ; elle vise la centaine d'ici 2023.

CIVICA intervient de trois manières différentes : achats aux fabricants détenteurs d'AMM ou sous-traitance de fabrication voire fabrication en interne quand elle détient elle-même l'AMM. Elle s'engage à long terme sur des volumes auprès de ses fournisseurs fabricants et de ses sous-traitants. Elle recherche la redondance des fournisseurs et se soucie des stocks de sécurité sur toute la chaîne : produits finis, principes actifs et les composants critiques.

Fondée par 7 opérateurs de santé et 3 organismes philanthropiques en 2018, CIVICA regroupe aujourd'hui plus de 50 opérateurs de santé, représentant près de 1 400 hôpitaux et un tiers de tous les lits d'hôpitaux agréés aux États-Unis. Elle fournit également le département américain des Anciens Combattants, le stock stratégique du département américain de la Défense et les hôpitaux « 340B » qui soignent les patients vulnérables dans des régions mal desservies des États-Unis.

Fin 2020, CIVICA avait fourni environ 25 millions de flacons ou de seringues de médicaments génériques essentiels aux hôpitaux, au bénéfice d'environ 10 millions de patients.

Le succès de cette organisation pose la question de la possibilité de la transposer en France par exemple pour les médicaments critiques. L'AGEPS, grâce à son statut d'établissement pharmaceutique, dispose d'ores et déjà des trois moyens d'action de CIVICA : achats aux fabricants, sous-traitance de fabrication, fabrication en propre de médicaments. Les différences sont :

- L'AGEPS agit essentiellement au bénéfice des hôpitaux de l'AP-HP ; elle peut intervenir pour d'autres hôpitaux ou pour des particuliers, mais toujours dans un cadre fixé par l'AP-HP ;
- L'AGEPS intervient sur tout le spectre des produits de santé.

Répliquer le modèle CIVICA est possible à condition que plusieurs établissements hospitaliers soient convaincus qu'ils y gagneront pour certains de leurs approvisionnements (par exemple certains médicaments et dispositifs médicaux jugés prioritaires parmi ceux critiques) et que leur tutelle accompagne le mouvement.

Recommandation n°14 Sur le modèle du CIVICA Rx américain, expérimenter, à l'initiative d'établissements hospitaliers en exprimant le besoin, la création et le fonctionnement d'une entité spécifique destinée à acheter, stocker, redistribuer certains produits de santé jugés prioritaires, voire, si elle est dotée du statut d'établissement pharmaceutique, à en assurer la production, directement ou par sous-traitance.

L'AP-HP et l'AGEPS pourraient ainsi proposer aux établissements de soins volontaires de créer ensemble une entité spécifique focalisée sur la sécurité de leurs approvisionnements sur quelques produits de santé que tous ces établissements estiment prioritaires. Les établissements volontaires accepteraient de confier à cette entité leurs intérêts pour leur approvisionnement en

⁷⁰ Pour le fonctionnement détaillé, vois les FAQ : https://civicarx.org/wp-content/uploads/2020/01/Civica_FAQs-Health_System_Partners_Updated_09-05-2018.pdf

ces produits de santé prioritaire; conséquemment, cette entité serait porteuse de ces intérêts consolidés dans ses négociations avec les fournisseurs et sur le marché.

La structure juridique qui porte cette entité doit permettre de stocker et de redistribuer des produits de santé, éventuellement avec contingentement. Au besoin, en fonction de la situation des marchés et de la qualité des relations qu'elle nouerait avec ses fournisseurs, elle pourrait revendiquer le statut d'établissement pharmaceutique en vue de produire directement ou par sous-traitance une partie des produits prioritaires sur lesquelles elle est mandatée.

Cette entité spécifique, différente de l'AGEPS, serait pilotée par un conseil de représentants des établissements de soin fondateurs. En cas de succès, elle pourrait accueillir de nouveaux membres adhérents aux valeurs et aux principes de l'organisation, dont les intérêts seraient représentés dans une assemblée aux pouvoirs à préciser.

2.2.3.2 Politique des prix

Les pouvoirs publics se doivent d'assurer une cohérence entre la politique de fixation des prix des produits de santé et les objectifs de sécurisation des approvisionnements. Certes, le prix des produits n'est qu'un déterminant parmi d'autres des décisions d'investissements ou de localisation des productions. Mais les « signaux prix » ont une importance réelle et se doivent, en toute hypothèse de ne pas entrer en contradiction avec les orientations politiques et efforts entrepris pour s'assurer de productions pérennes sur le territoire national ou communautaire, favoriser des investissements productifs et des relocalisations.

En ce sens, le Comité économique des produits de santé a vu son action assez nettement réorientée⁷¹. Dans ce cadre qui traduit une volonté politique claire, l'enjeu sera d'examiner dans la durée la méthode et les résultats du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

S'agissant des dispositions applicables, elles concernent à la fois la prise en compte de l'empreinte industrielle dans la fixation des prix, et leur révision pour des médicaments qui pourraient disparaître du marché. Enfin, les crédits dits CSIS constituent un levier actionnable par le CEPS pour récompenser, ou désormais susciter l'investissement.

- L'accord cadre CEPS-Leem et le PLFSS pour 2022 renforcent notablement la prise en compte possible de l'empreinte industrielle dans la fixation des prix

L'accord-cadre de 2015 donnait la possibilité au CEPS de prendre en compte les investissements réalisés sur le territoire communautaire, de manière conventionnelle, grâce à une stabilité du prix sur une durée maximale de cinq ans. Peu utilisée sur ses cinq années de mise en œuvre, cette disposition paraît néanmoins avoir permis de satisfaire quelques demandes correspondant à des investissements importants⁷² en capacités de production.

L'accord-cadre de 2021 consacre un chapitre complet au « soutien aux investissements et aux exportations » et accorde les avantages suivants :

⁷¹ Lettre d'orientations au Président du CEPS, mars 2021, Accord-cadre CEPS-Leem, CSIS juin 2021, PLFSS pour 2022 (article 38)

⁷² Informations conventionnelles confidentielles

- un prix facial qui ne peut être inférieur à l'un des prix pratiqués dans les pays de référence (et le prix demandé par l'entreprise si la France est le premier pays où le produit est commercialisé) pour les produits innovants fabriqués en France (article 11),
- un possible accord de stabilité de prix facial élargi, au-delà des investissements en capacités de production, aux investissements en R&D et aux solutions numériques liés au médicament concerné (article 27),
- un possible accord de stabilité de prix facial pour les produits dont la fabrication vise massivement l'exportation depuis la France ; dans certaines circonstances les entreprises peuvent également solliciter un tarif forfaitaire de responsabilité pour protéger leur prix à l'international (articles 30 et 31).

Enfin, aux termes du PLFSS pour 2022⁷³, le CEPS, pour la fixation des prix des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) pourrait « également tenir compte de la sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production. » L'étude d'impact de la disposition précise que « dans un contexte de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stocks croissantes, le Gouvernement souhaite renforcer la prise en compte de l'empreinte industrielle dans la fixation des prix des produits de santé, de façon à inciter à l'augmentation des capacités de production en vue de l'approvisionnement du marché national, en inscrivant expressément ce critère de prix dans les articles susmentionnés. » et également que « les conditions d'application, notamment relatives aux justificatifs à fournir au comité et aux étapes de production retenues en vue de la considération de la sécurisation de l'approvisionnement, devront faire l'objet d'un cadrage. En particulier, toute entreprise bénéficiant de l'application de ce critère devra présenter des garanties de son engagement effectif à mettre en œuvre des actions de nature à sécuriser l'approvisionnement du marché français. »

Si la finalité nouvelle de l'article et le message adressé aux industriels apparaissent clairs, les conditions de sa mise en œuvre- en cas d'adoption définitive par le Parlement, devront être largement précisées.

- Les possibilités de hausses de prix ont été précisées et élargies par le nouvel accord-cadre

La révision des conditions de prix des médicaments qui pourraient disparaître du marché, laissant un besoin non couvert, figure de longue date dans l'accord- cadre CEPS-Leem. Elle concernait des produits au « caractère indispensable », prévoyait la prise en compte de certains postes de coûts spécifiques si la demande de hausse se justifiait par les conditions financières d'exploitation dans le cas où aucune autre spécialité moins couteuse ne répondait au besoin, et exigeait un signalement préalable du risque d'arrêt de commercialisation (à peine de perte des avoirs sur remise) ainsi qu'une garantie d'approvisionnement du marché français sous peine d'annulation de la hausse.

Les difficultés récurrentes de mise en œuvre de ces dispositions, se traduisant notamment par des contentieux avec les entreprises s'étant vues opposer un refus, ont justifié leur réécriture dans le nouvel accord cadre (article 28). Le caractère « indispensable » des produits est précisé, de même que la motivation de la hausse demandée (augmentation documentée du coût de la matière première et à défaut un autre poste de dépense). Enfin, les nouvelles dispositions permettent de

⁷³ En discussion au moment de la rédaction du présent rapport

prendre en compte, au-delà de produits indispensables, des classes de produits dans un objectif de santé publique et également des hausses du principe actif liées à des relocalisations.

- Les montants des crédits dits CSIS sont augmentés et leurs conditions d'octroi sont rendues plus avantageuses

Les avoirs sur remises, dits crédits CSIS, d'un montant annuel de l'ordre de 50M€ sont octroyés sur la base de dossiers attestant d'investissements réalisés sur le territoire communautaire, visant « le développement des produits, l'augmentation, l'optimisation ou la digitalisation des capacités de production », le cas échéant chez un sous-traitant. Une augmentation très sensible des crédits CSIS est annoncée pour le secteur médicament, de même que l'extension de ce dispositif aux dispositifs médicaux, l'application à ce secteur devant cependant rester limitée, à la mesure des remises effectivement payées, elles-mêmes peu importantes. Par ailleurs, l'accord prospectif de crédits CSIS, liés à un dossier d'investissement projeté est envisagé, et avec présentation au CEPS « au fil de l'eau », alors que les crédits ne sont actuellement accordés qu'*a posteriori* (sur investissements réalisés) et avec une seule fenêtre de présentation annuelle. L'objectif est de faire des crédits CSIS un outil plus opérationnel permettant de soutenir *a priori* les décisions d'investissement, la doctrine et les conditions d'utilisation restant à établir.

Recommandation n°15 Evaluer précisément la mise en œuvre par le CEPS et les effets concrets des orientations et textes applicables en matière de fixation des prix des produits de santé et d'accord de crédits CSIS.

2.2.3.3 Des systèmes d'informations permettant un pilotage adapté de la part des pouvoirs publics

L'hétérogénéité des applications informatiques de gestion de stocks, tensions et pénuries a été mise en évidence (*cf. supra 1.3.2*) et génère des problèmes d'interopérabilité entre systèmes. Les formulaires de saisie, qui ne sont pas tous en ligne, structurent les informations collectées, mais ne les codent pas toujours. Les codes utilisés par les applications extérieures à l'ANSM ne font pas référence à un système de codification harmonisé au plan européen. Le recours à des saisies manuelles est un palliatif qui génère des problèmes de délais et de fiabilité des informations,

Au niveau des traitements, les applications de l'ANSM restent orientées vers la vérification formelle des obligations réglementaires et n'ont pas été conçus pour apporter une information opérationnelle sur les stocks ou les tensions. La crise actuelle de pénurie d'immunoglobuline démontre l'inadéquation des outils au regard de ce dernier objectif.

Les ressources limitées de l'ANSM dans le domaine numérique, qui la conduisent à sous-traiter le développement de ses applications, ne la mettent pas en capacité de résoudre ce problème, ce qui renvoie à la question de la gouvernance du système.

Concernant la gestion des tensions, ruptures, stocks de sécurité, il serait nécessaire *a minima* de réviser les modèles de données des diverses applications et de jeter les bases d'une circulation des données d'intérêt général, de préférence au niveau européen. Ceci devrait s'accompagner d'une suppression des doubles saisies et du développement d'échanges sécurisés entre les différentes applications.

Le dernier rapport CSIS recommande de désigner sur appel à candidatures une structure dédiée (tiers de confiance) pour construire, entretenir, actualiser une base de données listant qui fait quoi, où, en quelles quantités, pour chaque médicament critique, et permettre de lancer des requêtes pour anticiper les risques de tension, identifier les points de fragilité dans les chaînes de production, organiser de façon optimale la réponse aux difficultés.

Cependant, aujourd’hui, l’ANSM ne s’autosaisit pas de la problématique globale de la circulation des données. Elle justifie cette position par son statut d’agence, missionnée par le Ministère de la Santé, qui ne l’a pas mandatée pour ce faire. En revanche, l’ANSM s’inscrit bien dans les orientations européennes et les futures obligations en ce qui concerne les échanges d’informations avec les instances européennes et la codification des données.

Dans le cas des médicaments, les agences des Etats-Membres auront l’obligation de s’interfacer avec la base de données des médicaments de l’EMA⁷⁴. L’intention est que ces données soutiennent les activités de régulation en Europe en permettant aux parties prenantes du réseau européen de régulation de disposer d’un identifiant unique pour les produits médicamenteux⁷⁵.

Dans le cas des dispositifs médicaux, dont la gestion des pénuries n’est pas régulée à ce jour, les outils de l’ANSM sont en devenir, situation qui permettrait d’envisager d’emblée une solution plus cohérente. L’agence a le projet de construire un entrepôt de données connectable à la base européenne Eudamed (codification unique des DM européen et suivi des incidents) ainsi qu’à ses outils internes. La gestion des ruptures devrait y être intégrée. A ce stade, aucun lien n’est prévu avec DP Rupture, ni avec Trustmed.

Concernant les EDL, les fichiers Excel mis en place sont vus comme une solution urgente de court terme. La Mission a souligné *supra* (1.1.2.1) l’importance d’une exploitation des EDL sur les chaînes de production. Mais ce travail n’est pas engagé.

Recommandation n°16 Fixer à l’ANSM des objectifs en matière de systèmes d’information support du traitement des EDL (normalisation et adaptation des supports de recueil, analyse des chaînes de production) et des processus d’anticipation et de traitement des pénuries, dans l’alignement des récentes orientations européennes (Cf. Recommandation 20). La doter des moyens adaptés pour atteindre ces objectifs à très court terme.

Recommandation n°17 Etablir une cartographie globale des outils de gestion des stocks de médicaments, DM et DMDIV contribuant à la gestion des tensions et pénurie chez les acteurs publics aux différents niveaux, ainsi que des procédures numériques de collecte de données d’intérêt général en provenance des acteurs privés. Définir une feuille de route de l’évolution de ces éléments pour en sécuriser et optimiser leur valeur au service de la politique de traitement des vulnérabilités d’approvisionnement.

2.2.4 Présentation de synthèse du cadre d’actions préconisé et exemples d’application à deux produits critiques

2.2.4.1 Tableau de synthèse du cadre d’actions

Une première manière de présenter le répertoire des actions de prévention ou correction des vulnérabilités d’approvisionnement est basée sur l’analyse des causes de ruptures de stocks présentée *supra* (1.3.1) et la bonne adéquation à leur traitement des mesures proposées.

⁷⁴ qui s’inscrit dans la codification SPOR (substance, product, organisation and referential). Par ailleurs, le RMS européen (service de gestion des référentiels) stocke les données de référence, i.e. les listes de termes (vocabulaire de référence) permettant de décrire les attributs des produits médicaux, tels que : listes des formes posologiques, unités de mesure, modes d’administration.

⁷⁵ Les données du RMS se réfèrent à deux standards ISO IDMP :

- Pour les formes des doses pharmaceutiques, les unités de présentation, les voies d’administration et les emballages (ISO 11239);
- Pour les unités de mesure (ISO 11240).

Le RMS remplace le système EUTCT (EU Telematics Controlled Terms).

Tableau 4 : Répertoire des actions de sécurisation des vulnérabilités d’approvisionnement des médicaments et dispositifs médicaux

| Causes et typologie des ruptures de stocks | | | Mesures préventives ou correctives envisageables | | |
|--|--|--|---|---|--|
| | | | Interventions privées | | Interventions publiques |
| Risque de qualité | Cause interne | Erreur humaine | Analyse systématique des risques et plan de continuité interne à l'entreprise | Redondance de fournisseurs Réintégration de fonctions Stocks internes | Aide publique aux investissements de modernisation |
| | | Défaillance technique de production | | | |
| | Cause externe | Défaillance Systèmes d'information | | | |
| | | Défaillance fournisseur (principe actif, intrant...) | | | |
| | | Défaillance transport, stockage, logistique | | | |
| | | Risque catastrophe naturelle | | | |
| Risque sécurité (guerre, terrorisme...) et politique | Politique publique sur certains produits utilisés en situations sanitaires exceptionnelles ou identifiés comme critiques: Stocks stratégiques, pilotage public de production | Aide publique à la relocalisation | | | |
| Risque économique: cessation de production | Rentabilité insuffisante | Politique d'investissement, de marge, de relations fournisseurs... | Aide publique (politique de prix...) | | |
| Risque de marché: Offre < demande | Erreurs de prévision | Défaillance d'un concurrent | Politique de stocks, flexibilité de production, sous-traitance.. | Aide publique investissements de modernisation | |
| | | Epidémie | | | |
| | | Faible transparence des quantités commandées | | | |
| | Limitations d'accès au marché | Diversité des réglementations nationales | | | Adaptation des politiques d'achat |
| Exigences réglementaires | | Harmonisations et adaptations réglementaires | | | |

Source : Mission

2.2.4.2 Un cadre d’actions graduées

Par ailleurs, la Mission préconise de graduer les actions répertoriées selon le caractère plus ou moins critique des produits (cf. schéma 1 supra) :

La Mission préconise donc

- De réserver les mesures de stockage stratégique et de production sous pilotage public à aux produits utilisés en situations sanitaires exceptionnelles (comme c’est déjà le cas),
- D’étendre la production sous pilotage public, par anticipation, à certains produits doublement critiques identifiés, et de cibler clairement sur ces produits les appuis publics à l’investissement (modernisation ou relocalisation de l’appareil productif),
- De mettre en œuvre, pour l’ensemble des MITM, les mesures décidées récemment (PGP, stocks de sécurité),
- De conduire les industriels à adopter, pour l’ensemble de leur profession, un Système Qualité global, à l’instar des meilleures pratiques Qualité d’autres secteurs (certaines entreprises auditionnées par la Mission ont déjà ce type de Système en place); de généraliser des plans de continuité d’activité appuyés sur ce Système Qualité et sur des analyses systématiques de risques (notamment dans la relation aux fournisseurs) ;

- Enfin, de mener pour l'ensemble des produits, des politiques contextuelles propres à éviter les situations de pénuries ; certaines d'entre elles, notamment la politique de fixation des prix peuvent être davantage ciblées sur les produits critiques identifiés.

Enfin, la Mission a noté le caractère aujourd'hui plus ou moins opérationnel des actions préconisées antérieurement et les conditions de leur mise en œuvre

- Certaines des mesures répertoriées sont déjà en vigueur (constitution de stocks stratégiques de produits destinés à des situations sanitaires exceptionnelles),
- D'autres sont en cours de mise en œuvre (PGP et constitution de stocks de sécurité au sein des entreprises), mais il conviendrait de doter l'ANSM des moyens de pilotage nécessaires (notamment en systèmes d'informations adaptés), sauf à courir le risque de défaillances,
- Certaines sont pratiquées, mais devraient être mieux ciblées sur les produits prioritaires, doublement critiques d'un point de vue thérapeutique et d'un point de vue industriel (appels à manifestation d'intérêt portant sur des opérations d'investissement productif sur installations existantes, ou relocalisations),
- D'autres devraient être organisées et anticipées de manière préventive et volontariste (production sous pilotage public), sauf à être contraint à des dispositifs périlleux sous le coup de l'urgence ou de la crise,
- Les mesures contextuelles décidées portant adaptation des techniques d'achat ou de fixation des prix des produits de santé devront être suivies d'effet, ce qui suppose une application pilotée et évaluée,
- Enfin, certaines de ces mesures, notamment de nature réglementaire, méritent d'être envisagées au niveau communautaire.

2.2.4.3 Exemples d'application sur deux cas particuliers de produits critiques

La Mission a jugé utile de montrer, sur deux exemples de produits critiques parmi ceux identifiés *supra* (1.2.1), les actions qui pourraient concrètement être menées afin de sécuriser les approvisionnements.

- Situation d'un produit de cardiologie

Pour ce produit jugé indispensable et irremplaçable, le fichier « Etat des lieux » communiqué par l'ANSM permettait de décrire une chaîne de production fragile. Un seul exploitant était répertorié, avec un seul site de production situé en Italie, et un seul site de fabrication de principe actif, situé aux Etats-Unis. L'investigation complémentaire auprès de l'exploitant a permis de révéler une situation plus fragile encore, le fabricant de principe actif devant fermer son site, et aucune alternative n'ayant été qualifiée. Une rupture d'approvisionnement est à anticiper, dès lors que les stocks de sécurité constitués ne suffiraient pas à couvrir la demande jusqu'à mise au point d'une alternative d'approvisionnement.

Selon l'exploitant, le fabricant de principe actif n'avait jamais failli et les mesures de sécurité interne n'avaient pas conduit à identifier une alternative par anticipation. Il est probable que les faibles quantités produites et la singularité du marché français pour l'utilisation de ce produit n'ont pas incité à optimiser le système Qualité.

Il a été noté la présence d'exploitants du même produit en Italie, Espagne et Portugal, et d'assez nombreuses AMM (sans exploitation) dans d'autres Etats-membres, et également en France.

En conclusion, la situation de ce produit conforte la proposition de la Mission relative à la mise en place de systèmes Qualité de haut niveau. Par ailleurs, il peut être recommandé

- De faciliter la circulation intra européenne de produits, et par anticipation, de reconnaître les AMM de produits identiques délivrées dans d'autres Etats membre ;
- D'investiguer, à partir de la méthode d'identification proposée, la situation des produits à exploitant unique, de manière à pré-identifier des exploitants de produits identiques dans d'autres Etats-membres, voire de les solliciter pour qu'ils exploitent également en France.

- Situation d'un curare

Pour ce produit jugé indispensable et irremplaçable, le fichier « Etat des lieux » communiqué par l'ANSM permettait de décrire une chaîne de production fragile. Un seul exploitant était répertorié, avec un seul site de production situé en France, et deux sites de fabrication de principe actif, situés en Inde. L'investigation complémentaire auprès de l'exploitant a permis de révéler l'incomplétude du fichier des EDL, puisque deux autres exploitants ont été identifiés, disposant chacun d'un site de production en France. La situation de la production apparaît donc sécurisée. Toutefois, chacun de ces exploitants ne dispose que d'une source de principe actif, située en Inde, dont l'une est identique à celle de l'exploitant répertorié initialement. Trois sources indiennes sont donc disponibles.

L'exploitant initialement répertorié paraît disposer d'un dispositif interne adapté de sécurisation de sa chaîne de production et avait pris la précaution de doubler sa source de principe actif. L'éloignement géographique de ces sources n'est cependant pas sans risque : la relation avec les fournisseurs peut s'avérer plus difficile (alors que la gestion de la relation contractuelle est essentielle pour la sécurité des livraisons), le transport peut également être source de défaillances. La constitution de stocks de sécurité de principe actif figure d'ailleurs parmi les mesures de sécurisation adoptée. Enfin, certains intrants (ampoules ou seringues préremplies) sont essentiels à la production et leur disponibilité de la part des fournisseurs doit également être assurée. Incidemment, l'audition de l'exploitant a permis d'identifier également le manque de main d'œuvre qualifiée disponible empêchant d'augmenter la production, alors que le niveau des commandes le nécessiterait.

En conclusion, sur ce produit comme sur l'ensemble des curares, la Mission recommande

- De mettre en œuvre sa proposition relative aux systèmes Qualité interne ; pour l'exploitant contacté un tel système paraît déjà exister et apporter certaines garanties de sécurité ;
- De cibler un appel à projet sur la localisation de production de principe actif sur le territoire national,
- D'anticiper la possibilité de production complémentaire, mobilisable en cas de crise ou de défaillance d'un producteur, par le biais d'un partenariat public-privé (l'AGEPS ayant déjà piloté un tel partenariat en 2020 pourrait être chargée de le mettre en œuvre),
- D'analyser plus avant la sécurité des fournisseurs d'intrants critiques.

3 Les politiques nationales d'indépendance sanitaire doivent s'inscrire dans un environnement communautaire porteur de synergies

La politique française de lutte contre les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé ne peut que s'inscrire dans l'environnement communautaire.

Le secteur de la santé investit massivement en recherche et développement. Chaque année voit ainsi apparaître de nouveaux produits de santé, médicaments comme dispositifs médicaux, dans le monde entier. Cette sophistication croissante des produits de santé rend utopique une indépendance stratégique au niveau national.

Par ailleurs, s'il est évident que l'éloignement d'un fournisseur accroît les aléas de fournitures, rares sont les cas concrets de tels aléas que nos interlocuteurs ont pu relater (hors pandémie de Covid 19). Dans le seul rapport sur les causes de pénuries qui analysait l'effet des délocalisations qui a pu être consulté⁷⁶, aucune corrélation évidente n'apparaissait entre la localisation du fournisseur et les problèmes d'approvisionnement rencontrés. Ainsi, viser la souveraineté en matière de santé exige davantage d'accepter de partager et traiter des risques géopolitiques au niveau communautaire, que de rechercher la relocalisation des productions industrielles sur le seul territoire national.

Puisqu'il n'y aura de souveraineté sanitaire pour la France au mieux qu'à l'échelon européen, parce que la lutte contre les pénuries sera bien plus efficace à ce niveau qu'en restant au seul niveau national, et parce que des contraintes réglementaires supplémentaires spécifiquement nationales auraient pour conséquence d'affaiblir les entreprises de santé exerçant majoritairement leur activité en France face à leurs concurrentes mondiales, toutes les recommandations du présent rapport méritent d'être considérées, chaque fois que possible, au niveau européen. De plus, la prise en compte directe du niveau européen permet de formuler des recommandations nouvelles de nature à renforcer la lutte contre les pénuries.

3.1 Certaines mesures de lutte contre les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé doivent être appréhendées au niveau communautaire

3.1.1 Les mesures d'adaptation réglementaire

Les recommandations de simplification de réglementations présentées *supra* (2.2.1.2) sont

- D'expérimenter, dans le cadre réglementaire français, la mise en place des principes de l'ICH⁷⁷ Q12 sur les médicaments critiques pour faciliter les approbations de variations d'AMM les concernant. A l'échelon européen, cette recommandation conduirait à faire évoluer la réglementation pour permettre l'utilisation complète du Q12, notamment la notion de caractéristiques définies pour tous les nouveaux médicaments. C'est ce qu'ont

⁷⁶ « BUILDING RESILIENT SUPPLY CHAINS, REVITALIZING AMERICAN MANUFACTURING, AND FOSTERING BROAD-BASED GROWTH 100-Day Reviews under Executive Order 14017 », chapitre 4 : « REVIEW OF PHARMACEUTICALS AND ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS », paragraphe « Mapping of the supply chain », sous-titre « Location of Facilities Does Not Provide Sufficient Data to Draw Conclusions on Risks to Supply Chain ».

Le rapport Biot notait, après examen des données disponibles à l'ANSM: «la localisation lointaine des API n'est pas apparue à la Mission comme un facteur en soi de risque de pénurie : rien n'indique que proportionnellement, les médicaments dont l'API est produite hors d'UE ont subi plus de ruptures de stocks »

⁷⁷ L'ICH est un comité international qui regroupe entre autres les Etats-Unis, l'Union Européenne et le Japon.

déjà fait les Etats-Unis, le Canada et la Chine et ce que le Japon entreprend en ce moment. Quant à la transposition des principes de l'ICH Q12 aux dispositifs médicaux sous un double pilotage Industrie-Pouvoirs publics, elle ne pourra être, au niveau national, qu'une preuve de concept ; elle ne sera véritablement utile que si elle aboutit au niveau européen.

- De reconnaître par équivalence les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments critiques anciens. Là encore, cette décision généralisée au niveau européen garde tout son sens.
- D'accompagner les médicaments hors du circuit par un QR code qui donne accès à la notice dans toutes les langues de l'Union des pays où le médicament est autorisé. Plus grand sera le nombre de pays qui adopteront cette mesure, plus larges seront les possibilités de dépannage par l'étranger en cas de rupture dans un pays. Rappelons que selon l'étude menée par le cabinet Technopolis à la demande de la Commission, en dehors de la pandémie mondiale, les cas de pénuries d'un médicament concomitantes dans plusieurs pays sont rares.

Enfin, la recommandation de réviser les dispositions transitoires du règlement européen 2017/745 dit MDR afin de prendre en compte la capacité des industriels et des organismes notifiés à constituer et valider les dossiers de renouvellement, ne peut être mise en œuvre qu'au niveau européen. Les impacts du règlement actuel en matière de souveraineté sont inéluctables. De plus, sans une modification rapide du texte, celui-ci entraînera des situations de pénuries de certains dispositifs médicaux.

Recommandation n°18 Pour garantir leur meilleure efficacité, passer à l'échelle communautaire un ensemble de mesures réglementaires de sécurisation des vulnérabilités d'approvisionnement : simplification des variations d'AMM, équivalence des AMM de médicaments critiques anciens, notice accessible par QR code pour les médicaments hospitaliers, adaptation du règlement 2017/745 dit MDR.

3.1.2 Les mesures de nature opérationnelle

- Listes de produits critiques

Les travaux menés par la Commission Européenne à l'occasion du « dialogue structuré » (*cf. supra 1.1.1.1*) montrent qu'il est trop tôt pour définir une liste européenne des médicaments critiques et *a fortiori* pour les dispositifs médicaux. La recherche d'un accord au niveau communautaire sur les principes et critères de sélection de ces produits mérite d'être poursuivie, quitte à laisser chaque Etat membre établir sa propre liste, dans une première période. D'importants progrès communautaires peuvent être réalisés avec les listes de produits critiques existantes propres à chaque Etat.

- Plans de continuité d'activité et sécurisation des chaînes d'approvisionnement (*cf. supra 2.2.1.1*)

Nous recommandons que les fabricants de produits de santé critiques se dotent d'un Système Qualité global et performant. Ces Systèmes sont des modes d'organisation et de fonctionnement des entreprises qui ne s'arrêtent pas aux frontières. Leur extension devrait donc intervenir « naturellement » du seul fait des entreprises.

Nous recommandons qu'elles élaborent systématiquement des plans de continuité d'activité. Pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (au sens de la réglementation française), ces plans reprendraient les exigences françaises sur les plans de gestion des pénuries. Bien entendu, à la production des étiquettes et aux conditionnements finaux près, ces plans de continuité

d'activité sont sans frontière. Cette recommandation pourrait être partagée entre tous les Etats-membres et ce même si les listes de médicaments critiques n'étaient parfaitement identiques d'un pays à l'autre.

L'analyse des causes de vulnérabilité a montré que dans plusieurs scénarios, les stocks de sécurité apparaissaient comme les seuls moyens de réduire les risques de pénurie. Le suivi des stocks des médicaments critiques à travers toute l'Union européenne a donc tout son sens. En revanche, une obligation de cantonnement de ces stocks dans chacun des pays serait à la fois génératrice de surcoût pour l'industriel donc *in fine* pour les patients, et de rigidité contraire à la recherche d'une réduction des risques de pénurie. Nous recommandons de se limiter, dans un premier temps, à la généralisation des plans de continuité d'activité avec pour les médicaments critiques, la généralisation de la communication des niveaux de stock qui figurent dans ces plans aux différents stades de fabrication (nature du produit, quantité, localisation) et du suivi mensuel des quantités. Le niveau communautaire adéquat des stocks de sécurité sera, idéalement, ajusté produit par produit au niveau de risque résiduel, qui ressortira du plan de continuité d'activité de chaque produit ; la localisation de ces stocks sera quant à elle ajustée à l'objectif de délai d'acheminement.

Nous recommandons aussi de partager entre plusieurs pays l'information de vulnérabilité liée à la présence d'un fournisseur incontournable, car des substitutions éventuelles auront alors davantage de chances d'apparaître.

Ces partages d'informations peuvent être facilités par les dispositions préparées par l'Europe en matière d'organisation, d'automatisation et de sécurisation des échanges d'informations et de codification harmonisée des données descriptives des médicaments (*cf.* ci-dessous), dans lesquelles il convient d'inscrire ces actions.

- Informations partagées sur les tensions

Aujourd'hui, chaque Etat-membre est tenu d'informer l'agence européenne du médicament des difficultés d'approvisionnement qu'il rencontre sur un médicament. L'agence européenne du médicament publie sur son site internet la liste des médicaments qui sont en difficulté d'approvisionnement dans au moins deux Etats-membres, quand elle a pu expertiser la difficulté. Elle renvoie sinon aux listes nationales. La définition de la difficulté d'approvisionnement, la forme et le contenu des données déclarées, sont propres à chaque pays. Ces « données » sont donc très difficiles à exploiter et la liste de l'Agence européenne est remarquablement courte⁷⁸.

Sans renoncer à l'alignement souhaitable des Etats-membres sur la définition commune d'une tension ou d'une rupture, nous recommandons d'ores et déjà de se focaliser sur un petit nombre de données. Seraient ainsi déclarés à chaque agence nationale du médicament, pour les médicaments critiques définis par le pays de l'agence :

- Les décisions de cessation de production, avec un préavis à harmoniser⁷⁹ ;
- Les niveaux de stock de produits finis, ainsi que de produits intermédiaires et de principes actifs⁸⁰, sur une base mensuelle.

⁷⁸ 8 médicaments le 8 novembre 2021 : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_document-supply_shortage/field_ema_shortage_status/0

⁷⁹ de préférence ; à défaut, ce sera le plus exigeant qui l'emportera. La directive européenne en vigueur n'impose que 2 mois ; la France 12 mois pour tous les MITM, 2 mois pour les autres médicaments.

⁸⁰ Dans la plupart des cas, ces informations ne sont pas aujourd'hui disponibles mais ressortiront des plans de continuité d'activité

Grâce au travail préalable d'harmonisation des déclarations au niveau européen (cf. 321), un industriel qui fabrique un médicament critique pour plusieurs pays n'aurait qu'une seule mise en forme à faire et l'agence européenne du médicament pourrait consolider les données directement. Ces données ne seraient pas destinées à être publiques. Elles seraient utilisées par une agence nationale qui pourrait solliciter l'agence européenne pour recueillir les informations de stocks détenus dans les autres Etats-membres quand elle estimerait son pays en risque de pénurie (sans nécessité préalable d'harmoniser cette définition).

- En février 2021 la France a lancé un appel à manifestation d'intérêt dans le cadre d'un PIIEC pour soutenir des technologies et procédés industriels transverses susceptibles de moderniser une filière, notamment les capacités de production dans une optique de résilience du tissu industriel) couvrant les coûts de R&D jusqu'aux premiers déploiements industriels.

Cet AMI vise à identifier les acteurs économiques susceptibles de participer au PIIEC et recueillir leurs propositions de projets d'envergure. Non doté financièrement, il s'adresse principalement à des entreprises et acteurs économiques et de recherche en soutien de ces dernières.

En lien avec l'orientation fixée par la stratégie pharmaceutique européenne, le PIIEC poursuit trois grands objectifs :

1. Aider en priorité au déploiement d'avancées médicales majeures dans des aires thérapeutiques qui vont structurer la santé de demain et améliorer la qualité de soin des patients ;
2. Renforcer l'autonomie stratégique de l'Union, grâce notamment au développement de procédés de production innovants sur l'ensemble de la chaîne de valeur ;
3. Constituer enfin un outil de réponse aux besoins médicaux non satisfaits et de préparation aux crises sanitaires, visant à renforcer la résilience de l'Europe. Il concerne notamment des technologies médicales innovantes applicables aux secteurs du dispositif médical et du diagnostic in vitro : intelligence artificielle, système de systèmes, constitution de plateformes de partage de données, etc.

- Taxation « carbone » aux frontières de l'UE

De nombreux industriels rencontrés ont fait valoir que les conditions d'exploitation étaient inégales entre l'Europe et certains grands pays asiatiques (par exemple) concernant le droit applicable et que cela faussait la concurrence. L'exemple du droit de l'environnement (harmonisé en Europe) a souvent été cité. Pour rétablir un équilibre, la proposition de taxer aux frontières de l'Europe des produits fabriqués dans des conditions non conformes au droit européen de l'environnement est revenue à plusieurs reprises. Cette proposition se heurte notamment à la difficulté d'évaluer l'avantage économique dont bénéficient les produits importés. D'ici fin 2025, la Commission propose de mettre en place un premier essai de compensation, le mécanisme d'ajustement carbone aux frontières (MACF), mais la compensation ne porterait que sur l'avantage économique lié aux émissions de carbone et ne concernerait que l'importation de certains produits très énergivores. L'idée d'une compensation plus globale de l'impact environnement pour les produits de santé importés continuera certainement à cheminer mais son aboutissement demandera beaucoup de réflexions et de négociations. Une voie intermédiaire pourrait être une prise en compte des émissions carbone liées au transport (l'AP-HP a signalé à la Mission que les produits de santé étaient les plus gros contributeurs de son bilan carbone). Une telle disposition, protectrice contre les émissions de gaz à effet de serre, bouleverserait le commerce mondial ; la recommander déborde largement du cadre de cette Mission.

Recommandation n°19 Pour garantir leur meilleure efficacité, passer à l'échelle communautaire un ensemble de mesures opérationnelles de sécurisation des vulnérabilités d'approvisionnement : partage d'informations sur les tensions et ruptures, recherche de critères communs pour l'établissement de listes de produits critiques, mise en place de plans de continuité d'activité, élargissement d'AMI dans le cadre de PIIEC

Recommandation n°20 Incrire les dispositifs de déclaration des ruptures ou des risques de rupture, pour les médicaments comme potentiellement pour les dispositifs médicaux, dans le cadre des récentes orientations de l'UE, tant au plan de la codification des données recueillies (état des stocks, de la demande, signalement des tensions et ruptures) que de la compatibilité avec le dispositif de déclaration EMA - base de données européenne d'approvisionnement en médicaments (EUMSD) y compris au niveau de l'automatisation et de la sécurisation des échanges

3.2 A la suite de la crise sanitaire, l'UE a engagé la mise en œuvre d'une stratégie de sécurisation d'approvisionnement en produits de santé

3.2.1 Projet de règlement européen relatif à la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux

- La pandémie de Covid 19 a montré la valeur ajoutée d'une action au niveau européen pour lutter contre une crise sanitaire. A la lumière de cette crise, la Commission a proposé le 11 novembre 2020 trois propositions législatives visant à renforcer la coordination des crises sanitaires au sein de l'Union européenne par:
 4. Un nouveau règlement relatif aux menaces transfrontières graves sur la santé,
 5. Un mandat révisé pour le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies,
 6. Un mandat révisé pour l'Agence européenne des médicaments.

Traitant des crises, ces projets n'entrent pas directement dans le champ étudié par la Mission. Toutefois, les aspects d'anticipation de ces crises créent de nombreux points de rencontre avec ce champ.

Le projet de règlement sur les menaces transfrontières graves pour la santé, abrogeant la décision actuellement en vigueur sur ce sujet⁸¹ et celui visant à renforcer le rôle du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, ont été approuvés par le Conseil de l'UE le 23 juillet dernier. Ils sont en cours d'examen par le Parlement.

Le projet de règlement visant à renforcer le rôle de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans la préparation et la gestion des crises en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux a été approuvé par le Conseil de l'UE un mois plus tôt, le 15 juin. Il a été soumis au Parlement durant l'été. Le 28 octobre dernier, les négociateurs du Conseil et du Parlement se sont entendus pour proposer un texte commun à leurs mandants respectifs, en vue d'une adoption formelle.

⁸¹ Décision n°1082/2013/UE

Le projet prévoit notamment que, en cas d'urgence de santé publique :

- Un groupe de pilotage sur les pénuries de médicaments coordonne les actions urgentes mises en œuvre dans l'Union en ce qui concerne la gestion des problèmes liés à l'approvisionnement en médicaments ; ce groupe est notamment chargé d'établir la liste des médicaments critiques et de prévoir les besoins en tels médicaments ;
- Une task force pour les situations d'urgence fournisse des avis scientifiques sur les médicaments impliqués dans la lutte contre la situation d'urgence, les traitements et vaccins, les protocoles d'essais cliniques ;
- Un groupe de pilotage sur les pénuries de dispositifs médicaux coordonne les actions urgentes mises en œuvre dans l'Union concernant la gestion des problèmes liés à l'offre et à la demande de dispositifs médicaux et établit une liste des dispositifs médicaux critiques.

On observe que la criticité n'est pas définie *a priori* mais dépend de la situation. Pour cette raison, le règlement n'apporte pas de réponse directement utilisable par la Mission. Cependant, l'organisation prévue en phase préparatoire à la crise peut être utile⁸². Ainsi, le projet prévoit la création d'un réseau de correspondants de l'agence européenne tant au sein des agences nationales (des correspondants « pénuries » pour échanger facilement sur ces questions entre agence) que chez les industriels (des correspondants « AMM » pour faire circuler l'information sur les stocks, les capacités, les vulnérabilités, ...). Ce réseau facilite la prévention des pénuries même hors cas de crise majeure.

- S'agissant des systèmes d'informations, saisi par le Conseil et par la Commission du projet de règlement visant à renforcer les pouvoirs de l'agence européenne du médicament en période de crise, le Parlement européen a notamment proposé de mettre en place au niveau européen une base de données d'approvisionnement des médicaments⁸³.

Cette base de données pourra être utilisée en permanence, même en dehors des crises sanitaires. La Mission appelle de ses vœux que cette proposition soit retenue afin de permettre une saisie unique et une consolidation facilitée de ces données.

3.2.2 Communication d'une Stratégie pharmaceutique pour l'Europe et « Dialogue structuré » sur la sécurité des approvisionnements en Europe

La crise sanitaire a retardé la communication par la Commission de sa stratégie pharmaceutique pour l'Europe qui a été présentée le 25 novembre 2020. Elle a aussi manifestement convaincu la Commission de l'intérêt de disposer d'une industrie européenne du médicament forte. Plusieurs actions proposées dans la stratégie rejoignent ainsi les objectifs fixés à la Mission.

La stratégie présentée consacre notamment un chapitre aux soutiens à l'industrie et un chapitre à l'amélioration de la résilience du système de santé européen. Le soutien à l'industrie s'appuie sur un environnement porteur pour l'industrie européenne, sur l'activation de l'innovation et de la transformation numérique et sur la flexibilité de la réglementation. Sur ce dernier point,

⁸² A noter que le Parlement a proposé d'ajouter la mention suivante dans les considérants du règlement : « *Cependant, les pénuries de médicaments et de dispositifs médicaux constituent un problème récurrent qui, depuis des décennies, a eu des répercussions croissantes sur la santé et la vie des citoyens de l'Union. Par conséquent, le présent règlement devrait constituer un premier pas vers l'amélioration de la réponse de l'Union à ce problème de longue date.* »

⁸³ Voir https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2021-0216_FR.html, amendements 21, création d'un nouveau Considérant 13 bis et 97, création d'un nouvel article 12bis.

l'amélioration de l'approbation des variations d'AMM est visé, avec une mention particulière pour les génériques.

L'amélioration de la résilience vise la réduction des pénuries grâce à de meilleures chaînes d'approvisionnement, à la qualité des médicaments produits (y compris qualité environnementale) et à la lutte contre les crises pandémiques. Ce chapitre annonce le lancement du « dialogue structuré » avec toutes les parties prenantes, en vue de mieux connaître les chaînes d'approvisionnement et leurs vulnérabilités. Le dialogue a été mené au printemps dernier. Les DG compétentes exploitent les retours des groupes de travail avec l'objectif que la Commission fasse des propositions cet automne. Les domaines sont multiples : réglementation (révision des conditions d'accès au marché avec renforcement des obligations pour la production : sources d'approvisionnement, obligations de fournir le marché, etc.) ; aides publiques au financement (si résultats de santé publique) ; politique industrielle ; commerce international ; coopération internationale, promotion de standards pour accroître la qualité, quel que soit le pays d'origine...

A noter aussi que la stratégie prévoit d'engager des coopérations internationales pour faire prendre en compte le respect de l'environnement par les fournisseurs hors UE, sans grande précision sur les moyens toutefois.

Enfin, pour mieux lutter contre les crises pandémiques, la stratégie annonce la création d'une Health Emergency Response Authority (HERA).

3.2.3 Création d'une Health Emergency Response Authority (HERA) sur le modèle de la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) américaine

Le 16 septembre 2021, après de nombreuses consultations, la Commission européenne a décidé de créer en son sein une autorité de préparation et de réaction aux situations d'urgence sanitaire (Health Emergency preparedness and Response Authority, HERA). L'HERA est dotée d'un budget de 6 G€ sur 6 ans. La création est inspirée de la Biomedical Advanced Research & Development Authority (BARDA) américaine dont les financements ont grandement facilité l'extraordinaire rapidité de mise sur le marché de vaccins contre le Covid.

Une des tâches explicitement confiées à l'HERA est de remédier aux vulnérabilités et aux dépendances stratégiques au sein de l'Union en matière de développement, de production, d'approvisionnement, de stockage ou de distribution de contre-mesures médicales. Les contre-mesures médicales étant définies comme des produits qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer, prévenir, protéger ou traiter des conditions associées à tout type de menace grave pour la santé, cet objectif élargit donc directement celui de notre Mission au niveau européen.

3.3 Les objectifs possibles de la présidence française de l'Union Européenne

Les comparaisons entreprises avec d'autres pays ont montré que tous les pays de l'Union Européenne prennent en compte la dimension européenne dans leur politique de santé. Les Etats-Unis ont pour leur part inscrit la leur dans une dimension mondiale avec les pays qui partagent leurs valeurs. La prochaine présidence française du conseil de l'Union européenne est donc l'occasion de lancer l'europeanisation des recommandations de ce rapport.

Ce résultat permettrait de plus à l'HERA de se nourrir directement des informations déjà communiquées aux agences nationales des médicaments par les industriels au titre de leurs obligations réglementaires, évitant ainsi les redondances, réduisant les risques de « chapelle » et améliorant grandement l'efficacité générale.

De manière particulièrement urgente, la France devrait pousser l'amendement du règlement européen sur les dispositifs médicaux afin de réviser ses dispositions transitoires et prendre en compte la capacité des industriels et des organismes notifiés à constituer et valider les dossiers de renouvellement des certificats.

Recommandation n°21 Profiter de la présidence française de l'Union européenne pour amorcer la mise en œuvre des recommandations 18, 19 et 20

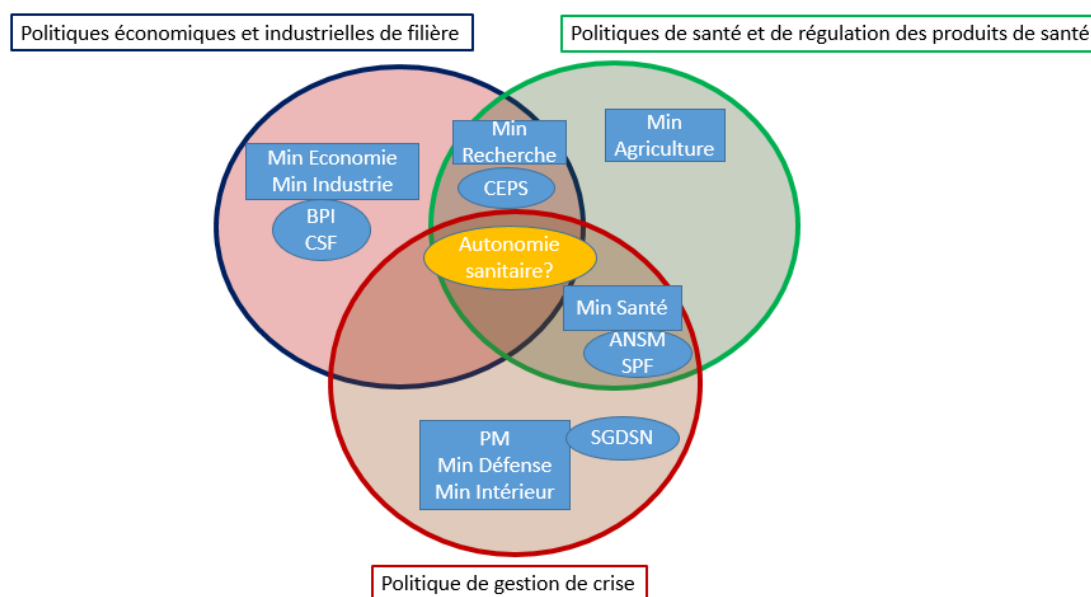
4 La politique d'indépendance stratégique des produits de santé devrait être portée par une gouvernance pérenne

4.1 La gouvernance actuelle est éclatée et peu adaptée à un pilotage pérenne des politiques d'indépendance stratégique

4.1.1 La politique des produits de santé relève de logiques ministérielles distinctes

- Les produits de santé relèvent de trois pôles de politiques publiques :
 - Les politiques de santé, incluant la régulation des produits de santé sont portées principalement par le ministère de la santé et ses agences compétentes (ANSM et Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'essentiel) ; le ministère de l'agriculture est compétent en matière de santé animale et de produits vétérinaires ; le ministère de la recherche apporte une forte contribution aux politiques de santé, mais également à la politique de filière.
 - Les politiques de filière industrielle des produits de santé sont portées par les ministères de l'économie et de l'industrie, avec l'appui de Bpifrance, et du Comité stratégique de filière (CSF). Les politiques de régulation tarifaire des produits de santé assurées par le CEPS relèvent à la fois de la santé (et de l'assurance maladie) et de l'économie.
 - Les politiques de gestion de crise font intervenir, outre le ministère de la santé (et SPF), les services du premier ministre (SGDSN), le ministère de l'intérieur et celui de la défense.

Schéma 2 : Les pôles de la politique de santé globale appliquée aux produits de santé



Source : Mission

- La question des vulnérabilités d’approvisionnement en produits de santé est abordée de manière assez différente en fonction des logiques distinctes qui guident l’intervention de chaque institution. Pour l’essentiel, on relève que
 - L’approche sanitaire est d’abord légitimement soucieuse de la disponibilité constante des produits pour les patients, toute rupture de stock ou d’approvisionnement pouvant se traduire par une perte de chance. Ainsi, c’est par la lutte contre les pénuries potentielles ou actuelles que le ministère de la santé aborde la question de l’autonomie sanitaire et la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid, avec des réponses qui sollicitent largement les industriels (informations sur les risques de rupture, PGP, stocks de précaution...), l’organisation de capacités de production ou l’approvisionnement en urgence.
 - Les ministères de l’économie et de l’industrie répondent à la fois aux situations de crise par la mobilisation ponctuelle de certains producteurs, mais surtout cherchent désormais, de manière plus systémique, le renforcement des filières industrielles, la filière des produits de santé comptant bien sûr au nombre de ces filières, et notamment des capacités productives situées sur le territoire (développement, modernisation, relocalisations...), de façon plus ou moins ciblée.
 - Enfin, l’anticipation des crises mobilise à la fois des productions particulières (ministère des armées), le stockage de produits nécessaires, et une organisation interministérielle de préparation et de gestion opérationnelle.

- Cette situation présente de réels inconvénients

Force est de constater que, si chaque approche est ainsi sous tendue par une logique forte, la politique des produits de santé, dans son ensemble n’est pas suffisamment portée, et qu’aucun ministère n’est en mesure d’en garantir la cohérence d’ensemble.

Par ailleurs, la Mission a pu noter des interférences négatives ou des manques de coordination entre acteurs. Ses interlocuteurs lui ont ainsi rapporté que les capacités de production suscitées et développées pendant la crise sanitaire pour certains dispositifs médicaux s'étaient ensuite vues privées de débouchés dans le cadre d'achats publics. Des contradictions, que les pouvoirs publics se mettent en situation d'éviter désormais (*cf. supra* 2.2.3.2) entre politique de fixation des prix des produits de santé, ou politique d'achats hospitaliers et politique industrielle ont pu également être soulignées.

4.1.2 Une gouvernance interministérielle faible qui ne peut assurer en l'état un portage pérenne des politiques d'indépendance stratégique en produits de santé

- Certains ministères peinent à prendre part à la définition et la mise en œuvre de la politique de produits de santé.

Le ministère de l'agriculture est en charge de la santé animale et des produits de santé vétérinaire. Ces produits sont en réalité de même nature que ceux utilisés en santé humaine et leurs principes actifs souvent identiques. Du point de vue de leur réglementation, ils relèvent d'ailleurs du code de la santé⁸⁴. De nombreux industriels de la pharmacie disposent de compétences mixtes en santé humaine et animale. Ces secteurs sont traités par les mêmes institutions au niveau communautaire et par l'EMA. Ces compétences sont cependant distinctes au niveau national et l'articulation entre médecines vétérinaire et humaine y paraît complexe. L'examen de synergies possibles, notamment en cas de crise, mériterait d'être poussé plus avant, ce qui n'entrerait cependant pas dans le cadre de la présente Mission.

Quant au ministère des armées, il est mobilisé par deux catégories de risques assurantiels, la menace NRBC et la menace pandémique qui l'obligent à disposer en propre de la Pharmacie centrale des armées, instrument autonome de production de contre-mesures (*cf. supra* 2.2.2.1). A ce stade, le ministère des armées intervient peu dans les travaux interministériels relatifs à la politique des produits de santé. Il pourrait en être autrement si les enjeux de constitution d'une base industrielle et technologique de santé (BITS), pendant de la base industrielle et technologique de défense (BITD ie ensemble des entreprises françaises fournissant le ministère des Armées) venaient à émerger. Au-delà de sa capacité de production propre, les objectifs de la Défense rejoindraient alors ceux des ministères de la santé et de l'industrie, pour créer les bases de production de produits sensibles, par un réseau d'entreprises capables d'intervenir de manière réactive en temps de crise. Les problématiques d'identification de produits critiques et certaines des préconisations développées plus haut (notamment la mise en place de capacités de production public-privé) pourraient conduire le ministère des armées à une association logique à ces travaux.

- Un dispositif de gouvernance et suivi interministériel qui atteint ses limites
 - Une coordination de la feuille de route sur les pénuries de médicaments confiée à la Direction Générale de la Santé (DGS), qui reste d'efficacité variable

La gouvernance, le pilotage et le suivi de la feuille de route sont portés par un comité de pilotage, présidé par la Direction générale de la santé qui associe l'ensemble des acteurs concernés par les pénuries de médicaments. Il a pour mission « d'organiser la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments, de constituer un lieu de concertation, d'échange et de partage

⁸⁴ Cinquième partie : Produits de santé, Livre Ier : Produits pharmaceutiques, Titre IV : Médicaments vétérinaires

d'informations, d'animer le pilotage et assurer le suivi des actions et travaux mis en œuvre. ». Largement altérés par la crise sanitaire, les travaux effectifs du Comité de pilotage n'ont pas été ceux attendus. Quatre réunions ont pu être organisées en deux ans et demi⁸⁵. Sept groupes de travail⁸⁶ sont issus du comité de pilotage, dont la régularité des réunions a été, elle aussi, fortement gênée par le contexte.

L'action 28 « Évaluer de manière continue la feuille de route » n'a pas pu être mise en œuvre⁸⁷. Un suivi simple de l'état d'avancement des actions a été établi par la DGS. De même, la « task force » interministérielle (cellule stratégique-action 26) pilotée par le ministre des Solidarités et de la Santé, prévue pour « concerter les décisions stratégiques entre les différents ministères concernés », n'a pas été réunie.

- Un pilotage de la filière des produits de santé par la DGE, avec un partage interministériel insatisfaisant

Le pilotage de la filière des produits de santé s'appuie sur le Conseil stratégique de filière « industrie et technologie de santé » du Conseil national de l'industrie, qui réunit les industriels du secteur. Si le contrat stratégique de filière est bien signé par plusieurs ministres, dont le ministre de la santé et celui de la recherche, en pratique c'est la DGE qui assure seule le support des travaux en lien avec des industriels. Il ne paraît pas y avoir de mesure d'impact de ces travaux.

Au total, il apparaît à la Mission qu'il manque une vision interministérielle dynamique et systémique de la supervision et du pilotage de la politique des produits de santé et singulièrement des questions de vulnérabilités d'approvisionnement, chaque intervenant, avec sa légitimité propre, menant des actions souvent utiles mais qui gagneraient à un partage de stratégie et d'expertise.

Dans le même sens, un groupe de travail interministériel⁸⁸ créé en 2020, dans le contexte de la crise sanitaire concluait ainsi « Ces derniers mois, nous avons pu noter que chaque acteur disposant de capacités de réponses s'est spontanément mobilisé. Toutefois, aucune coordination formelle n'a été faite entre ces initiatives, que ce soit sur les périmètres d'intervention, ou sur le partage d'informations importantes. La multiplication des outils et des interlocuteurs, pour certains créés spécifiquement lors de cette crise, n'a ni amélioré la lisibilité de l'action publique pour les porteurs de projets, ni forcément rendue plus simple l'action des décideurs. »

⁸⁵ 23/09/2019, 04/03/2020, 01/10/2020, 28/10/2021

⁸⁶ - GT1 : Transparence et qualité de l'information vers les professionnels de santé et les patients, copiloté par la DGS et l'ANSM

- GT2 : Limiter l'impact des pénuries pour les patients

- GT3 : Optimisation des procédures d'achats en établissement de santé

- GT4 : Prévention et régulation des pénuries, copiloté par la DGS et l'ANSM

- GT5 : Amélioration de la réponse industrielle : sécurisation de la chaîne d'approvisionnement (amont de la chaîne/matières premières/façonniers)

- GT6 : Coopération européenne, pilote DGS, copilote ANSM

- GT7 : Groupe de réflexion transversal sur l'opportunité d'une solution public-privée

Les GT1 et GT4 sont désormais regroupés.

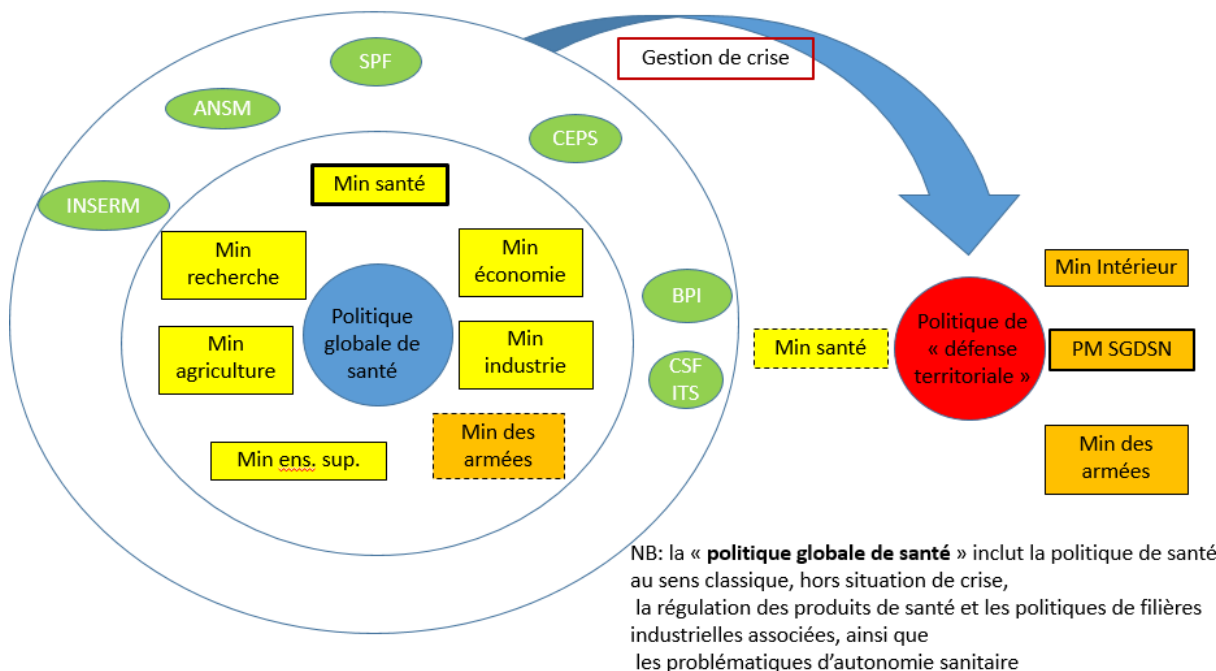
⁸⁷ Il était prévu une évaluation des actions, avec des indicateurs à définir, et faisant l'objet d'une publication annuelle

⁸⁸ groupe de travail interministériel : Préfiguration d'un dispositif intégré de recherche, développement et d'acquisition de dispositifs et produits de santé

4.2 Pour une gouvernance interministérielle identifiée et pérennisée des politiques d'indépendance stratégique en produits de santé

4.2.1 Les objectifs : une coordination de l'ensemble des acteurs ministériels de la politique de santé et des produits de santé

Schéma 3 : Schéma de pilotage cible de la politique des produits de santé



Source : Mission

L'ambition de principe doit être de coordonner la définition des objectifs et la mise en œuvre de la « politique globale de santé », appliquée aux produits de santé. L'ensemble de ses acteurs ministériels, hors période de crise doit pouvoir agir de concert dans l'élaboration des objectifs, y compris en matière communautaire et internationale, la gestion des interfaces avec l'écosystème industriel, la tutelle des opérateurs, la mise en place de systèmes d'informations adaptés, et de programmes d'évaluation des impacts des politiques mises en œuvre.

Le rôle de chef de file du ministère de la santé devrait être reconnu en la matière, la finalité de l'ensemble des politiques de santé étant guidée par le soin et la prise en charge des patients.

La préparation de périodes de crises et leur gestion devrait néanmoins, au sens de la Mission, déporter le rôle de chef de file vers d'autres parties prenantes, selon l'étendue de la crise : les services du Premier ministre (SGDSN), les ministères de l'intérieur et des armées, le ministère de la santé devant, bien entendu, conserver, s'agissant des crises sanitaires, une place privilégiée liée aux compétences à mobiliser.

4.2.2 Les moyens : une « Agence de la souveraineté sanitaire » extension de l'Agence de l'Innovation en santé

Trois scénarios d'organisation ont été examinés par la Mission.

- Le traitement des vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé peut être rapproché de celui de l'innovation en santé et s'incarner dans une « agence de la souveraineté sanitaire ». ⁸⁹

Le Conseil supérieur des industries de santé de juin 2021 justifiait ainsi la création d'une « structure d'impulsion et de pilotage stratégique de l'innovation en santé » : « Dans le secteur de la santé comme dans la plupart des domaines, si l'innovation vient des acteurs eux-mêmes-chercheurs, professionnels de santé, industriels- son développement procède en partie d'une impulsion politique, d'une vision stratégique et une politique publique favorable à l'innovation. Or, l'organisation actuelle de l'État pour promouvoir cette politique est extrêmement fragmentée et constitue un frein à la dynamique d'innovation en santé en France. »

Le constat de fragmentation de l'action publique rejoint celui de la Mission dans le domaine des politiques de lutte contre les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé. De même, la nécessité d'une « impulsion politique, d'une vision stratégique et une politique publique favorable à » l'indépendance sanitaire est patente.

Ces constats et cette nécessité similaires pourraient conduire à la même conclusion : la création d'une « agence de lutte contre les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé » (ou « agence de la souveraineté sanitaire »), justifiée par la priorité reconnue à cet enjeu. Pour poursuivre la comparaison, et en suivant la présentation du CSIS, cette agence pourrait avoir pour triple ambition de :

- « Partager une vision globale, prospective, fixer de grandes ambitions et en assurer la mise en œuvre,
- Transformer et simplifier les process existants,
- Orienter et accompagner les porteurs de projets. ⁹⁰ »

⁸⁹ Conformément aux termes de la Mission rappelés *supra*, la question de la constitution de stocks de précaution, mission confiée à Santé publique France, qui a repris les compétences de l'ancien Etablissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires, n'est pas abordée ici. Selon les options retenues, cette mission pourrait continuer à être assumée par SPF ou être transférée à la nouvelle agence.

⁹⁰ Innovation santé 2030, 29 juin 2021, page 32

Les compétences de l'Agence en matière de lutte contre les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé comprendraient :

- L'identification des produits critiques, sur le plan médical, comme sur le plan des fragilités des chaînes de production,
- L'analyse des chaînes de valeurs, et la recherche de solutions pour en pallier les fragilités les plus importantes,
- Les voies et moyens de mise en œuvre de l'ensemble des propositions présentées plus haut (*cf.* partie 2),
- La coordination des acteurs en charge de certains aspects des politiques concernées (régulation des produits, fixation des prix, achats publics, production publique ou associant acteurs publics et privés, guichets d'appui à l'investissement...),
- La maîtrise d'un système d'information cohérent au service de cette gouvernance,
- L'articulation avec la préparation aux crises sanitaires,
- La coordination communautaire sur ces sujets.

S'agissant des systèmes d'informations, la gouvernance devra pouvoir asseoir son autorité sur des données fiables, cohérentes, disponibles rapidement et couvrant un large spectre de produits, DM comme médicaments. Il serait nécessaire que les données utiles soient recensées et définies, et fassent l'objet d'un modèle clarifiant leurs interrelations en vue de l'établissement des statistiques utiles. Il convient également que les formats permettant leur codification soient précisés, en référence aux standards internationaux et aux directives européennes.

Une cartographie des applications publiques et privées, sources de ces données et alimentant les outils de suivi de la gouvernance doit être établie. Ceci permettra de préciser les exigences d'interopérabilité, de fiabilité et de sécurité des échanges, incluant la suppression des doubles saisies, tant au niveau de l'écosystème national que dans les interactions européennes.

Pour ce faire, la gouvernance devra s'appuyer sur un comité de pilotage système d'information des stocks et pénuries des produits de santé.

- En termes d'organisation, la décision de création de l'Agence de l'innovation en santé ayant été prise, il serait sans doute techniquement plus simple d'élargir ses compétences pour en faire une « Agence de la souveraineté sanitaire », souveraineté sanitaire qui comprendrait alors deux volets :
 - Traiter les vulnérabilités d'approvisionnement de la France en produits de santé critiques existants pour rétablir la souveraineté (objectif promu ici par la Mission),
 - Dynamiser l'innovation en santé pour assurer le maintien de la souveraineté dans le futur (objectif de l'AIS).

Cette solution serait sans doute aujourd'hui plus simple à mettre en œuvre.

En effet, les deux volets comportent de fortes synergies au service d'une même ambition. Ainsi, l'innovation en termes de procédés de production est-elle de nature à garantir une plus grande autonomie ; de même, le défi de la bioproduction sur le territoire national rejoint-il l'enjeu de souveraineté, sur un secteur qui constituera un pan essentiel de la pharmacopée du futur. Réciproquement, la cartographie des vulnérabilités d'approvisionnement, des ressources industrielles existantes ou manquantes et des risques afférents constitue un instrument important pour guider certains projets palliatifs innovants.

Il n'apparaît pas à la Mission de risque de prévalence d'un objectif sur l'autre, pour autant que les moyens et l'organisation de l'Agence reflètent bien les deux volets de sa mission.

Les interlocuteurs et l'écosystème administratif et industriel étant communs, le paysage institutionnel serait plus simple et lisible.

Le volet « traitement des vulnérabilités » devrait être articulé avec l'action européenne grâce une coordination assurée par l'HERA.

Le volet « innovations et santé et maintien de la souveraineté dans le futur » jouerait plus essentiellement au niveau national.

En termes de gouvernance de l'Agence, les ministères concernés par les deux volets de compétence sont les mêmes (*cf.* schéma 3). On veillera à rassembler l'ensemble des ministères compétents autour de la « politique globale de santé ». Pour assurer la coordination interministérielle et la continuité de l'ambition de souveraineté, plusieurs options sont possibles, entre lesquelles la Mission n'a pas tranché. Cette agence pourrait être placée sous la tutelle :

- Directe du Premier ministre et plus précisément du Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale » (SGDSN⁹¹), comme l'est par exemple actuellement l'Agence Nationale de Sécurité des Systèmes d'Information,
- Du ministère de la santé et des solidarités, chef de file des politiques relatives aux produits de santé, à charge pour lui d'associer dans la gouvernance de l'Agence les autres ministères concernés,
- Conjointe des ministères de la santé et des solidarités et du ministère de l'économie, des finances et de la relance.

Recommandation n°22 Elargir les compétences de l'agence de l'innovation en santé en créant une « agence de souveraineté en santé » chargée : de traiter les vulnérabilités d'approvisionnement de la France en produits de santé critiques existants pour rétablir la souveraineté, et de dynamiser l'innovation en santé pour assurer le maintien de la souveraineté dans le futur

⁹¹ Depuis sa création en 2009 à la suite du SGDN, le SGDSN a pour mission de « garantir l'adaptation, la cohérence et la continuité de l'action de l'Etat dans le domaine de la défense et de la sécurité ». Opérateur de sécurité, il participe à la protection directe des Français à travers les organismes qui lui sont rattachés.

- La création d'une délégation interministérielle à l'indépendance sanitaire, dotée de moyens de pure impulsion et de coordination

S'il était décidé de ne pas élargir les compétences de l'agence de l'innovation en santé, de manière dégradée, il serait envisageable de créer une délégation interministérielle en charge de l'impulsion des mesures préconisées par le présent rapport. Il s'agirait d'un moyen utile, mais permettant au mieux un alignement et une meilleure articulation entre acteurs compétents, et palliant les défauts de coordination identifiés *supra*.

En tout état de cause, le *statu quo* en matière de (non)gouvernance serait le moyen le plus sûr de permettre aux pénuries en produits de santé de continuer à se développer.

Les membres de la Mission,

Pour le Conseil général de l'économie,

Pour l'Inspection générale des affaires sociales,

Thierry de MAZANCOURT

Dominique GIORGI

Robert PICARD

LETTRES DE MISSION



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Le Ministre

Paris, le 24 juin 2021

Nos Réf. : CAB OV/TZ D-21-018128

Madame la Cheffe de l'Inspection Générale des Affaires Sociales,

La crise sanitaire née de l'épidémie de COVID 19 a mis en lumière les fragilités de la chaîne d'approvisionnement pour certains produits médicamenteux particulièrement nécessaires. Ces pénuries, relevées et analysées à plusieurs reprises, paraissent résulter au premier chef de l'organisation même de la production des médicaments retenue par les principaux acteurs du secteur. Cette production dépend aujourd'hui, pour une trop large part, de fournisseurs situés hors du territoire de l'Union européenne. De plus certains principes actifs ne sont désormais délivrés que par quelques laboratoires à l'étranger ce qui accroît notre dépendance, en particulier en cas de crise sanitaire. Des travaux importants ont été engagés dès 2018 dans le cadre de la feuille de route 2019-2022 « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments », pour ce qui concerne l'analyse des besoins par l'ANSM et la DGS, et pour ce qui concerne le volet industriel par la DGE et dans le cadre d'une mission pilotée par Jacques Biot dont le rapport a été remis en 2020.

Dans le cadre de ses travaux et en particulier de sa note d'ouverture consacrée aux produits vitaux et secteurs stratégiques, parue en décembre dernier, M. François Bayrou, Haut-Commissaire au Plan, a appelé à un travail d'identification de nos vulnérabilités en la matière, afin d'établir un plan de mobilisation pour faire face à cette difficulté. Ce travail passe par une analyse de notre appareil productif en ce domaine, en partant de son état actuel pour ensuite fixer des lignes d'évolution dans un cadre prospectif.

Afin de soutenir cette initiative, nous souhaitons que l'inspection générale des affaires sociales puisse appuyer les travaux du Plan par une mission, placée auprès du Haut-Commissaire à compter du 1^{er} juin jusqu'au **31 octobre prochain**, visant à cerner ces vulnérabilités, après identification des médicaments et dispositifs médicaux d'une importance particulière, pour lesquels la continuité de l'approvisionnement doit être assurée.

Cette mission d'appui devra permettre au Haut-Commissariat au Plan d'établir une méthodologie pour identifier ces médicaments et dispositifs médicaux. Elle se fondera notamment sur l'appréciation de leur criticité thérapeutique et l'examen de leur criticité industrielle, évaluée en particulier à la lumière du nombre de fournisseurs potentiels et de la robustesse des lignes d'approvisionnement. Cette méthodologie distinguera bien le champ des médicaments, des dispositifs médicaux et des DMDIV, étant donné les spécificités associées à chaque secteur.

Madame Nathalie DESTAIS

Cheffe de l'Inspection générale des affaires sociales
39-43 Quai André Citroën
75739 PARIS CEDEX 15

14 avenue Duquesne – 75350 PARIS SP 07
Téléphone : 01 40 56 60 00

Dans un deuxième temps, cette méthodologie sera mise en œuvre pour une ou plusieurs classes de médicaments, afin d'en apprécier le bien-fondé et la pertinence.

Il sera enfin proposé, pour chacun des médicaments ainsi identifié, une ou plusieurs solutions de nature à assurer la continuité d'approvisionnement, selon des conditions matérielles et financières qui seront précisées. Au nombre de ces solutions, peuvent notamment figurer la diversification des fournisseurs ou encore la localisation de la production de principes actifs et de produits finis sur le sol national ou européen. Ces travaux seront pleinement articulés avec l'ensemble des mesures engagées par le ministère de la santé dans le cadre de la feuille de route pénuries 2019-2022, par le ministère de l'économie dans le cadre du programme « France Relance », ainsi qu'au niveau européen dans le cadre de la nouvelle stratégie pharmaceutique.

Ce premier exercice d'identification des vulnérabilités potentielles et des moyens de les réduire aura valeur de test de la pertinence de cette approche.

Au-delà de cet exercice, la mission devra également appuyer le Plan dans ses travaux destinés à déterminer les conditions de nature à favoriser, à l'avenir, l'industrialisation des produits pharmaceutiques sur le sol national. Dans le prolongement des actions engagées dans le cadre du plan de relance visant à la localisation en France de sites de production pharmaceutique, cette mission devra mettre à même le Haut-Commissariat au Plan de formuler des propositions de toutes natures, notamment d'ordre organisationnel, fiscal, social ou encore tenant aux conditions même d'exploitation industrielle, qui paraissent à même de satisfaire cet objectif.

A cette fin, et dans le cadre de ces deux exercices, pourraient être examinés notamment : la réservation de capacités industrielles pour sécuriser les disponibilités de produit critiques ; la relocalisation industrielle priorisée sur des technologies clés ; la mise en place d'un réseau français et européen de producteurs (avec l'identification d'une piste de partenariats publics-privés) pour augmenter notre résilience ; le renforcement de l'attractivité de la France pour attirer et développer la recherche et l'industrie ; la manière de tirer les enseignements de la crise s'agissant des procédures accélérées mises en place à cette occasion et de reproduire ce processus pour accélérer les projets industriels stratégiques. La faisabilité de ces solutions notamment au regard du droit européen, et de l'inscription dans le cadre de la commande publique sera précisément examinée.

L'ensemble de ces travaux seront conduits en articulation avec ceux du Conseil stratégique des industries de santé, lancé en février dernier, dont une des priorités est de soutenir l'industrialisation des produits en France, et avec la feuille de route pénuries 2019-2022.

Je vous remercie par avance de votre mobilisation au service de cette mission, pour laquelle l'inspecteur général qui sera désigné pourra s'appuyer sur la direction générale de la santé, la direction générale des entreprises, l'Agence nationale de sécurité du médicament et l'Institut national du cancer. Par ailleurs, un renfort du CGE viendra appuyer cette mission.

Il conviendra, dans ce cadre, d'associer à ces travaux les représentants des industries de santé, et le comité stratégique de filière « industries et technologies de santé » du Conseil national de l'industrie.

Oliyer VERAN





**MINISTÈRE
CHARGÉ
DE L'INDUSTRIE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Paris, le **19** JUIL. 2021

Agnès Pannier-Runacher

Ministre Déléguée

Nos références : MEFI-D21-11473

NOTE

**à l'attention de Monsieur Luc Rousseau
Vice-président du Conseil général de l'économie**

Objet : Mission d'appui pour l'étude des vulnérabilités et l'amélioration de l'approvisionnement des produits de santé

La crise sanitaire née de l'épidémie de Covid 19 a mis en lumière les fragilités de la chaîne d'approvisionnement pour certains produits médicamenteux particulièrement nécessaires. Ces pénuries, relevées et analysées à plusieurs reprises, paraissent résulter au premier chef de l'organisation même de la production des médicaments retenue par les principaux acteurs du secteur. Cette production dépend aujourd'hui, pour une trop large part, de fournisseurs situés hors du territoire de l'Union européenne. De plus certains principes actifs ne sont désormais délivrés que par quelques laboratoires à l'étranger ce qui accroît notre dépendance, en particulier en cas de crise sanitaire. Des travaux importants ont été engagés dès 2017 par le Sénat (rapport n° 737 (2017 2018)) dont les analyses ont été reprises en 2018 dans la feuille de route 2019-2022 « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments », pour ce qui concerne l'analyse des besoins par l'ANSM et la DGS, et pour ce qui concerne le volet industriel par la DGE et dans le cadre d'une mission pilotée par Jacques Biot dont le rapport a été remis en 2020.

Dans le cadre de ses travaux et en particulier de sa note d'ouverture consacrée aux produits vitaux et secteurs stratégiques, parue en décembre dernier, M. François Bayrou, Haut-Commissaire au Plan, a appelé à un travail d'identification de nos vulnérabilités en la matière, afin d'établir un plan de mobilisation pour faire face à cette difficulté. Ce travail passe par une analyse de notre appareil productif en ce domaine, en partant de son état actuel pour ensuite fixer des lignes d'évolution dans un cadre prospectif.

1/3

Monsieur Luc ROUSSEAU
Vice-Président du Conseil Général de
l'Economie (CGE)
Ministère de l'Economie, des Finances
et de la Relance
CGE
139, rue de Bercy
75012 PARIS



139 rue de Bercy – 75572 Paris
Cedex 12

Afin de soutenir cette initiative, nous souhaitons que le conseil général de l'économie puisse appuyer les travaux du Plan par une mission, placée auprès du Haut-Commissaire à compter du 30 juin jusqu'au 31 octobre prochain, visant à cerner ces vulnérabilités, après identification des médicaments et dispositifs médicaux d'une importance particulière, pour lesquels la continuité de l'approvisionnement doit être assurée.

Cette mission d'appui devra permettre au Haut-Commissariat au Plan d'établir une méthodologie pour identifier ces médicaments et dispositifs médicaux. Elle se fondera notamment sur l'appréciation de leur criticité thérapeutique et l'examen de leur criticité industrielle, évaluée en particulier à la lumière du nombre de fournisseurs potentiels, leur localisation, la possibilité de constituer des stocks, et de la robustesse des lignes d'approvisionnement. Cette méthodologie distinguera bien le champ des médicaments, des dispositifs médicaux et des DMDIV, étant donné les spécificités associées à chaque secteur.

Dans un deuxième temps, cette méthodologie sera mise en œuvre pour une ou plusieurs classes de médicaments et dispositifs médicaux afin d'en apprécier le bien-fondé et la pertinence.

Il sera enfin proposé, pour chacun des produits de santé ainsi identifiés, une ou plusieurs solutions de nature à assurer la continuité d'approvisionnement, selon des conditions matérielles, organisationnelles, informationnelles et financières qui seront précisées. Au nombre de ces solutions, peuvent notamment figurer la diversification des fournisseurs, la mise en place de systèmes d'information, l'évolution des procédés de production, ou encore la localisation de la production de principes actifs et de produits finis sur le sol national ou européen. Ces travaux s'articuleront avec l'ensemble des mesures engagées par le ministère de la santé dans le cadre de la feuille de route pénuries 2019-2022, par le ministère de l'économie dans le cadre du programme « France Relance », ainsi qu'au niveau européen dans le cadre de la nouvelle stratégie pharmaceutique.

Ce premier exercice d'identification des vulnérabilités potentielles et des moyens de les réduire aura valeur de test de la pertinence de cette approche.

Au-delà de cet exercice, la mission devra également appuyer le Plan dans ses travaux destinés à déterminer les conditions de nature à favoriser, à l'avenir, l'industrialisation des produits de santé sur le sol national. Dans le prolongement des actions engagées dans le cadre du plan de relance visant à la localisation en France de sites de production pharmaceutique, cette mission devra permettre au Haut-Commissariat au Plan de formuler des propositions de toutes natures, notamment d'ordre organisationnel, fiscal, social ou encore tenant aux conditions d'exploitation industrielle, qui paraissent à même de satisfaire cet objectif.

A cette fin, et dans le cadre de ces deux exercices, pourraient être examinés notamment : la réservation de capacités industrielles pour sécuriser les disponibilités de produits critiques ; la relocalisation industrielle priorisée sur des technologies clés ; la mise en place d'un réseau français et européen de producteurs (avec l'identification d'une piste de partenariats publics-privés) pour augmenter notre résilience ; le renforcement de l'attractivité de la France pour attirer et développer la recherche et l'industrie ; la manière de tirer les enseignements de la crise s'agissant des procédures accélérées mises en place à cette occasion et de reproduire ce processus pour accélérer les projets industriels stratégiques. La faisabilité de ces solutions notamment au regard du droit européen, et de l'inscription dans le cadre de la commande publique sera précisément examinée.

L'ensemble de ces travaux seront conduits en articulation avec ceux du Conseil stratégique des industries de santé, lancé en février dernier, dont une des priorités est de soutenir l'industrialisation des produits en France, et avec la feuille de route pénuries 2019-2022.

Je vous remercie par avance de votre mobilisation au service de cette mission, pour laquelle l'ingénieur général qui sera désigné pourra s'appuyer sur la direction générale de la santé, la direction générale des entreprises, l'Agence nationale de sécurité du médicament et l'Institut national du cancer.

Il conviendra, dans ce cadre, d'associer à ces travaux les représentants des industries de santé, et le comité stratégique de filière « industries et technologies de santé » du Conseil national de l'industrie.



Agnès PANNIER-RUNACHER

LISTE DES PERSONNES RENCONTRÉES

| NOM | Prénom | Entité | Fonction |
|------------------|-----------------|------------------------|---|
| PAVAGEAU | Emmanuel | ZIM | Consultant/ Expert UE |
| AULAGNER | Gilles | Académie de pharmacie | Président |
| BELLEVILLE | Marie-Christine | | |
| BONNEMAIN | Bruno | | |
| DAHAN | Muriel | | |
| FRANCE | Georges | | |
| GIRI | Isabelle | ACCESS | Gérant, Support du G5 |
| ROUGEMOND | Eric | Laboratoires AGUETTANT | Directeur général |
| CACHET | Mélanie | ANSM | Directeur Adjoint inspection |
| DE ARAUJO | Patrick | | Directeur Inspection |
| DITTENIT | Frédéric | | Directeur Adj. Juridique & réglementaire |
| MAILLARD | Corine | | Référente sécurisation et conformité réglementaire DM |
| MAISON | Patrick | | Directeur Surveillance |
| MARTIN | Raphaël | | Directeur SI |
| PAREAU | Christophe | | Référent Qualité Inspection |
| RATIGNER | Christelle | | Directrice générale |
| CARBONNEIL | | | |
| ROBIC | Florent | | Ruptures de stocks |
| SIRDEY | Thierry | | Directeur des DM des Cosmétiques et DMDIV |
| VEYRIES | Marie-Laure | | Centre d'appui situations à risque |
| YOUNDARENE | Rym | Inspection | |
| BERNARD, | Claude | AGEPS | Pharmacien responsable de l'EP de l'APHP. |
| CATELAND | Renaud | | Directeur |
| CHARMET | Lise | | Adjointe du DG |
| PAUBEL | Pascal | | Responsable du service évaluation pharma & bon usage, |
| PLAN | Estelle | | Directrice des achats |
| ALOSI | Jean-Philippe | AMGEN FRANCE | Directeur des Affaires Publiques et Gouvernementales |
| BLACHIER-POISSON | Corinne | | Présidente, Présidente AGIPHARM |
| FELLINGER | Francis | ANAP | Conseiller médical |
| DECOOPMAN | Stéphanie | AP-HP | DG Adjoint |
| DEGOS | Vincent | | Professeur PUPH |
| DIEHL | Jean-Luc | | Professeur PUPH |
| FAGON | Jean-Yves | | Professeur PUPH |
| FRANDJI | Didier | | Directeur économie, finances et patrimoine |
| HIRSCH | Martin | | Directeur général |
| JOURDAIN | Patrick | | Professeur PUPH |
| PAUGHAM-BURTZ | Catherine | | DG Adjoint |

| | | | |
|---|---|--|--|
| VIEILLARD-BARON | Antoine | | Professeur PUPH |
| ERRARD | Patrick | ASTELLAS PHARMA | Directeur Général |
| BODY BOURLET ESPOSITO THUDEROZ | Clémentine Didier Guillaume Corinne | BIOGEN FRANCE SAS | Accès au marché Pharmacien responsable, DG France Dr Accès au marché Distribution & customer manager |
| GILLET-GIRAUD VANHEERSWYNG HELIS | Cécile Sylvie | Braun | Directrice communication et affaires publiques directrice, membre du COMEX |
| DE CORDOVEZ GUILBAUD | Juliette Michel | Cabinet BATOUT-GUILBAUD | |
| TRUELLE | Philippe | CDM LAVOISIER - CHAIX ET DU MARAIS | Président directeur général |
| LASSERE LEPEU | Bertrand Stéphane | CDMO France | Trésorier Président |
| METZ | Damien | CHU Reims | Professeur PUPH |
| MOTREFF | Pascal | CHU Clermont-Ferrand | Professeur PUPH |
| TROCHU | Jean-Noël | CHU Nantes | Professeur PUPH |
| GIRAUD | Sylvain | Commission européenne, Direction générale de la santé | Chef de l'unité produits de santé |
| AVEZOU BITONDO DEL BRENNIA MATTINO | Jean-Marie Giuseppina Giulia Giacomo | Commission européenne, Direction générale marché intérieur, industrie, entrepreneuriat et PME, | Cheffe d'unité pour la réglementation sur le marché unique et la politique industrielle Chef de l'unité écosystème santé |
| AGUETTANT LEPEU | Sébastien Stéphane | DELPHARM | Président DG délégué, Président CDMO |
| VERSINI | François | DigiLence | Consultant/Logistique et Data |
| MASSARDIER | Jean- Philippe | DTF | Directeur général |
| MAZENS ROFFIAEN SIMONIN | Yann Charlotte Catherine | France Assos santé | Conseiller technique produits et technologies de santé Conseillère Europe Membre du bureau |
| PONCET | Rémi | GE Healthcare | Directeur des opérations Europe, Moyen-Orient Afrique |
| COLLAS-AUBERT JOLY | Virginie Michel | GILEAD SCIENCES | Pharmacien responsable General manager |
| FOUERE | Antoine | Hôpital de St Malo | Pharmacien hospitalier |
| LOULERGUE | Pierre | IGAS | Inspecteur |
| BRETON, DUPERRAY | Thierry Marianne | Institut national contre le cancer (INCa) | Directeur général Directrice des recommandations et du médicament |
| ARCIN | Christophe | Interoplifesciences | Consultant/ Expert Production pharmaceutique |
| DELVOLVE- ROSSET GUENARD | Véronique Henri | IPSEN PHARMA SAS | Public Affairs Pharmacien responsable |

| | | | |
|--|---|--|--|
| STEPHENS | Ronan | | Senior VP supply chain & external manufacturing |
| BOREL CARPENTIER GUAINZA LAMOUREUX LE GUYADER | Thomas Anne Laurent Philippe Pascal | LEEM | Directeur des affaires médicales Directrice des affaires pharmaceutiques Directeur des affaires publiques Directeur général Directeur général adjoint |
| VERAN | Didier | LSB | Membre du G5 |
| CARDE LORCY | Axel Goulwen | MaPUI (SI pénurie) | Directeur général Président fondateur |
| JEGOU OLLE VON LOWIS | Claire Florence Alexandre | Medtronic | directrice des affaires règlementaires France et Nord-Ouest Europe Responsable des affaires règlementaires responsable affaires publiques |
| HULOT | Thierry | MERCK SANTE SAS | Président |
| FERREIRA FLAUTO PACHECO | Bruno Stéphanie Clara | Ministère de l'agriculture, Direction générale de l'alimentation | Directeur général Cheffe du service performance sanitaire Cheffe du bureau des laboratoires |
| POIVERT | Lucile | Ministère de l'économie, des finances et de la relance, cabinet de la ministre déléguée à l'Industrie | Conseillère Santé et Biens de consommation |
| BAUMIER DE LA BOUTRESSE JOURDAN KOCH MEGARD | Marie Elodie Antoine Isabelle Laurence | Ministère de l'économie, des finances et de la relance, Direction générale des entreprises (DGE), | Responsable AMI Résilience Animation groupe de travail pénurie DM Directeur de projets Santé DGE Animation groupe de travail pénurie DM Sous-directrice Industries de Santé, Biens de consommation & Agroalimentaire |
| MARTIN PAMPIN | Arnaud Mathieu | Ministère de la santé et des solidarités | HFD adjoint |
| ZACCHERINI | Thibaud | Ministère de la santé et des solidarités, cabinet | Conseiller technique |
| BOULEY BRUNEAUX DAVID GILARDEAU SAJID | Martine François Nadine Guillaume Laïla | Ministère de la santé et des solidarités, Direction générale de la santé, sous-direction politique des produits de santé et qualité des pratiques et des soins | Pharmacien, bureau du médicament, pénuries Adjoint de la sous-directrice Cheffe du bureau Médicaments Adjointe du chef de bureau médicaments |
| COHN RUANO | Emmanuelle Raphaël | Ministère de la santé et des solidarités, direction générale de l'offre de soins, sous-direction du pilotage de la performance | Adjointe de la sous-directrice Chef de l'équipe projet PHARE |
| VAN ACKERE | Patrice | Ministère des armées | Contrôleur général |
| CAIRE-MAURISIER FAVARO | François Pascal | Ministère des armées, Pharmacie centrale des armées | Directeur Pharmacien général |
| HERZOG PIRES-CARIUS | Vincent Nathalie | NOVARTIS PHARMA SAS | Pharmacien responsable Directrice des relations publiques |
| EMIEL | Patrick | NOVO NORDISK SAS | VP affaires économiques et publiques |

| | | | |
|---|--|---|---|
| LESOURD TICHIT | Emmanuelle Etienne | | Pharmacien responsable CVP et DG France |
| RODRIGUES | Jonathan | Organisation mondiale de la santé | GT Pénurie |
| LE BREGUERO MOLLO RAYNAUD ROSENQUIST | Franck Luca Catherine Henriette | PFIZER | Pharmacien responsable Directeur Médical Directrice des affaires publiques Présidente |
| DANON | Michael | PIERRE FABRE SA | Directeur général adjoint |
| MARQUET SAMAMA | Thierry Olivier | PPTA | DG Tadeka France DG Biotest |
| COHEN LLUANSI | Anna Olivier | Price Waterhouse Cooper | Partner |
| AUSTRUY BROCHARD CHASSAGNOL | Laetitia Jean- François Frédéric | ROCHE SAS | Responsable produits pharmaceutiques et Qualité Directeur Général France DG délégué, Affaires publiques prix et remboursement |
| BOGILLOT MAUGENDRE | Olivier Philippe | SANOFI | Président Sanofi France et Président FEFIS, Pdt CSF ITS Directeur des politiques publiques |
| COSTAGLIOLI DEBEURET | Stéphane Christine | Santé Publique France | Directeur alerte et crise Pharmacienne Responsable de l'établissement pharmaceutique |
| DE MAISTRE DUCAMIN LACHENAUD LOAKIM | Nicolas Laurent Lionel Michel | SGDSN | Directeur Protection et sécurité de l'Etat –PSE Chef de bureau, Adjoint NRBC pandémie Pharmacien |
| MERCIER | Julian | SGPI, ex. SGDSN | Animation GT organisation de la résilience industrielle |
| TOURAILLE | Vincent | SICOS | Président |
| BARTHELEMY DELEU HUNAUT | Marie Anne Arnaud Jean-Luc | Syndicat de l'industrie de la santé animale | Secrétaire générale Directeur des affaires économiques et de la formation Président |
| GRACIET SURUGUE VAUGELADE | Armelle Florent Cécile | Syndicat national de l'industrie des technologies médicales (SNITEM) | Directrice des Affaires industrielles Directeur PME, ETI et développement éco Directrice Affaires technico-réglementaires |
| BIDEAU | Daniel | UFC Que choisir | Vice-président |
| BARDEY BERTRAND CARRIERE DARRAS PHILIBERT | Véronique Véronique Bruno Audric Martine | UNIHA | Coordination de périmètres médicaments ou DM Directeur général |
| DUC LE LOUS | Amandine Guirec | Urgo medical | Directrice des affaires publiques Président |

| | | | |
|---------------|-----------|---------------|---|
| BOLOGNA | Guillaume | VERTEX | Directeur des affaires gouvernementales et politiques publiques |
| JONQUET-HASSE | Clémence | | Senior manager, affaires gouvernementales et politiques publiques |
| REGNAULT | Stéphane | Vygon | Président du directoire |
| ALBRAND | Guillaume | Zimmer Biomet | Directeur général |
| FAEH | Céline | | Senior specialist government affairs EMEA |

ANNEXE 1 : Méthodes d'identification de médicaments critiques et application d'une méthode simplifiée unique à deux classes de médicaments

1 Méthodes d'identification de médicaments critiques

1.1 De nombreux exercices d'identification plus ou moins aboutis en France et à l'étranger

1.1.1 Des initiatives nombreuses

- Les approches généralistes centrées sur l'élaboration de liste de produits critiques sur le plan thérapeutique
 - L'OMS dispose ainsi d'une liste de 558 médicaments « essentiels » (liste 2019). Ce sont les médicaments qui « répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population et doivent être disponibles en permanence dans un système de santé qui fonctionne bien, sous une forme galénique appropriée, avec une qualité garantie et à un prix abordable au niveau individuel comme pour la communauté ». Depuis 1977, la liste OMS des médicaments essentiels a été révisée tous les deux ans (dernièrement en 2021) par un groupe d'experts. Elle peut être déclinée par chaque Etat en fonction de ses propres besoins prioritaires. Elle fait intervenir à la fois la notion de « maladies prioritaires, sélectionnées en fonction de leur importance actuelle et future estimée pour la santé publique » et celle de « médicaments essentiels », dont les rapports bénéfice/risque et coût/efficacité apparaissent les meilleurs. Une liste complémentaire comprend des médicaments essentiels « pour des maladies prioritaires pour lesquelles des moyens de diagnostic ou de surveillance spécifiques et/ou des soins médicaux spécialisés et/ou une formation spécialisée sont nécessaires ».

- L'ANSM avait dressé en 2008 à la demande du Délégué Inter-ministériel à la Grippe Aviaire une liste de médicaments « indispensables » en cas de pandémie grippale (mise à jour en 2013), sur la base des travaux de l'OMS. Cette liste avait été établie par l'ANSM, en collaboration avec les experts des groupes de travail et de la commission d'AMM. L'ANSM indique que « l'objectif était d'identifier les médicaments dont l'approvisionnement devrait être garanti en priorité en cas de désorganisation nationale et/ou internationale de l'ensemble des circuits industriels et d'échanges par suite d'une pandémie grippale. » L'approche faisait donc intervenir la notion de « pathologies graves, aiguës ou chroniques, et qui ne supporteraient pas un arrêt prolongé et/ou une absence de traitement ». Près de 250 pathologies avaient été retenues, réparties sur 19 spécialités médicales ou médico-techniques. Cette liste à visée strictement « informative », était considérée comme un outil destiné à « fournir des repères pour orienter les priorités d'approvisionnement en cas de risque de rupture des stocks sur le territoire national ». Elle n'est plus utilisée, ni tenue à jour depuis l'apparition de la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).
- Les MITM ont été introduits dans le code de la santé publique par la loi n°2016-41 du 28 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article L5111-4 du code de la santé publique précisé par le décret n°2016-993 du 20 juillet 2016) et sont définis comme « les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court 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 ». La liste des classes thérapeutiques contenant des MITM basée sur la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) figure en annexe de l'arrêté du 27 juillet 2017. Par contre, on ne dispose pas à proprement parler d'une liste officielle de MITM. Chaque industriel est responsable, dans le cadre de cette liste de classes ATC contenant des MITM, de qualifier ses propres produits, avec des obligations associées à cette qualification (information de l'ANSM en cas de rupture ou de risque de rupture, constitution d'un stock de sécurité minimal, établissement d'un plan de gestion des pénuries). Les déclarations annuelles « états des lieux » adressées à l'ANSM comportant la qualification MITM des produits exploités, la Mission a pu cependant disposer de fait d'une liste de MITM. Cette liste est particulièrement longue et ne paraît pas précisément adaptée à des prises de décisions relatives à des produits critiques.

- Aux Etats-Unis, on note que la FDA s'est dotée en octobre 2020, en trois mois, dans le contexte de la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid 19, d'une liste de produits essentiels (médicaments et dispositifs médicaux, intrants critiques), dont il est médicalement nécessaire de « disposer à tout moment en quantité suffisante pour répondre aux besoins des patients, dans les formes posologiques appropriées »⁹², en application de l'executive order du 6 août 2020. L'objectif de ce travail est de garantir que le public américain est protégé contre les épidémies de maladies infectieuses émergentes, telles que la Covid-19, ainsi que contre les menaces chimiques, biologiques, radiologiques et nucléaires, mais aussi que les Etats-Unis disposent des « médicaments essentiels », dans une acception plus large. Pour atteindre cet objectif, l'executive order « cherche à assurer une production nationale suffisante et fiable à long terme de ces produits, et à minimiser les pénuries potentielles en réduisant la dépendance vis-à-vis des fabricants étrangers de ces produits ». Les critères de sélection utilisés sont détaillés, par catégories de produits (médicaments essentiels, contre-mesures, intrants critiques, DM) dans un document public⁹³. La liste contient 226 médicaments dont 53 sous forme de contremesures en cas d'agression de type NRBC. Pour chaque médicament, les intrants critiques éventuels sont précisés (*e.g.* principe actif, dispositif médical associé à l'injection, ...). La liste contient de plus 98 dispositifs médicaux sous forme de contremesures, toujours complétés par leurs intrants critiques éventuels. Le décret demandait de plus des précisions sur les quantités suffisantes pour le pays ; ces quantités n'ont pas été rendues publiques. Notons enfin que le décret laisse toute latitude à la FDA pour mettre sa liste à jour.

Par ailleurs, les Etats-Unis ont constitué de longue date des stocks stratégiques (Strategic stockpiles) pour se prémunir des attaques NRBC. Ces stocks seront enrichis à partir de la liste produite par la FDA.

- **L'Allemagne** dispose elle aussi de plusieurs listes de médicaments critiques.
 - La liste des substances actives critiques selon l'article 52b (3c) de la loi fédérale sur les médicaments⁹⁴.

Cette liste existe depuis avril 2017. Depuis juillet 2020, elle a été confiée au Conseil consultatif pour l'évaluation de la situation de l'approvisionnement en médicaments à usage humain. Ce conseil est composé par le ministère fédéral, de représentants de l'administration, de l'industrie pharmaceutique, des associations de professionnels de la santé, des assurances maladie et de représentants des patients. Dans sa mise à jour du 29 septembre 2021, la liste comportait 521 substances actives et 28 vaccins. A noter que cette liste ne retient que les substances actives qui intéressent l'ensemble de la population : celles qui concernent les maladies rares par exemple sont délibérément exclues.

⁹²« Drug and Biologic Essential Medicines, Medical Countermeasures, and Critical Inputs for the List Described in Section 3(c) of the Executive Order 13944 » <https://www.fda.gov/media/143406/download>

⁹³ <https://www.fda.gov/media/143407/download>

⁹⁴<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/ListeVersorgungsrelevanteWirkstoffe.pdf>.

- En parallèle, l'institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – BfArM) tient à jour une liste des médicaments en risque de défaut d'approvisionnement⁹⁵. La dernière mise à jour date du 5 septembre 2019 (86 produits). Les fabricants sont tenus de transmettre les informations de stock, production et ventes de ces médicaments au BfArM qui peut étendre cette obligation (hors production) aux grossistes.
- En **Espagne**, l'Agence espagnole des médicaments et des produits de santé (AEMPS) a publié une liste de médicaments essentiels dans le cadre de la pandémie de Covid 19. Les titulaires d'AMM des médicaments correspondants sont tenus de communiquer chaque jour leurs stocks, prévisions de production et ventes de ces médicaments.

Le pays a de plus créé une réserve stratégique pour s'assurer de la disponibilité de huit semaines de consommation de tests et d'équipements de protection individuels estimés nécessaires, complété par 4 principes actifs (Cisatracurium, Midazolam, Propofol et Dexmedetomidine) calibrés sur la base des capacités des hôpitaux. Le niveau de stock tient compte des capacités de production nationales.

- Le **Royaume-Uni** gère au moins deux listes de médicaments critiques :
 1. Ceux interdits à l'exportation pour cause de tension sur la chaîne d'approvisionnement
 2. Ceux qui font l'objet d'un stock stratégique, le « Essential Medicines Buffer Stockpile »

La première liste, gérée par la « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » est essentiellement variable. Dans sa mise à jour d'août 2021, elle comportait 144 lignes.

La deuxième liste existe depuis 2009. Elle comportait 454 références à sa création. Elle en comporterait aujourd'hui environ 300, sans qu'il ait été possible de la consulter. Le « Department of Health and Social Care » achète les médicaments (ordre de grandeur de la valeur du stock : 250 M€) et confie la gestion du stock par appel d'offres. Les volumes stockés sont basés sur trois mois de consommation du Royaume-Uni. En cas de pénurie, l'Autorité peut ordonner au(x) contractant(s) de racheter tout ou partie des stocks et de la libérer par les canaux d'approvisionnement normaux au Royaume-Uni.

Concernant les dispositifs médicaux, le gouvernement britannique a annoncé en 2020, avoir constitué 2 mois de stock de précaution des dispositifs médicaux les plus utilisés pour prévenir un « hard BREXIT ». La liste de ces dispositifs n'a pas été publiée. Elle a été établie par un « medical devices criticality assessment group » où étaient représentés la Health Products Regulatory Authority, le ministère de la santé, la Health & Safety Executive (approvisionneurs et cliniciens).

⁹⁵<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Lieferengpaesse/ListeErhoetesVersorgungsrisiko.pdf>.

- Les approches intégrant criticité thérapeutique et criticité industrielle :
 - L’Institut National du Cancer et Les Entreprises du Médicament (Leem) ont piloté de 2018 à 2019, une mesure du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS-2018) visant à : « Sécuriser l’approvisionnement en anticancéreux anciens à risque fort de pénuries, y compris en favorisant la localisation en France de la production » (mesure 3.1.c b)). Cette mesure est intégrée à la Feuille de route nationale de lutte contre les pénuries de médicaments (action 11) depuis novembre 2019. Au moment de la Mission, le bilan de l’action menée était le suivant :
 - Une liste de 43 MITM anticancéreux avait été établie, après consultations multiples et validation par les sociétés savantes,
 - Une méthode d’analyse de la criticité de ces MITM, pour estimer l’intensité et la nature de leurs risques de tension avait été arrêtée,
 - Une « base de données » qui recensera les informations nécessaires à la conduite de l’analyse de criticité avait été conçue,
 - Une liste des mesures permettant de sécuriser l’approvisionnement des MITM et le cas échéant gérer les épisodes de tensions avait été dressée,
 - Une « preuve de concept » portant sur le traitement des données nécessaires à l’analyse de criticité pour 7 MITM sélectionnés était en cours, après réception des données de la part de l’ANSM, fin juillet 2021.

En termes de méthode, un groupe d’appui (GAP) au COPIL national de la Feuille de route Pénuries, piloté par l’INCa est réuni, comptant des représentants d’une douzaine d’institutions.

Les perspectives de travail, telles que dressées par l’INCa, portent sur la « définition des mesures nécessaires à la sécurisation de l’approvisionnement et à la gestion des pénuries de chacun des 7 MITM ; la mise en œuvre de ces mesures pour le MITM le plus critique, en lien avec les travaux pilotés par les différents GT du COPIL ; sur la base de cette expérience, des adaptations, le cas échéant, des outils conçus dans le cadre du CSIS. »

Au total, la Mission considère que les travaux de l’INCa ont permis de progresser notablement sur le plan méthodologique, en matière d’identification de produits critiques. Mais, au bout de trois ans, ils n’ont pas encore permis de dresser la liste de produits critiques en oncologie du double point de vue thérapeutique et industriel, ni *a fortiori* de mettre en œuvre des mesures de sécurisation d’approvisionnement.

- Dans le cadre de la feuille de route « lutter contre les pénuries de médicaments et améliorer la disponibilité des médicaments en France », l’action 12 s’intitule « Trouver des solutions pour les antibiotiques à risque fort de pénuries ». Cette action fait suite à des travaux initiés dans le cadre du Comité stratégique de filière des industries et technologies de santé (CSF) et s’articule avec l’action 37 relative à la lutte contre l’antibio-résistance.

L’action est portée par l’OMS et la DG Reform de la Commission européenne dans le cadre du Programme d’appui à la réforme structurelle (PARS) lancé en novembre 2020, avec un financement par la Commission européenne sur 3 ans. Elle comprend trois phases : une phase 1 (s’achevant en octobre 2021) dite analytique qui doit permettre d’identifier les causes des pénuries d’antibiotiques et des propositions de traitement, une phase 2 (échéance printemps 2022) conduisant à une sélection de mesures faisables, enfin une phase 3 (échéance 2023) portant sur le suivi de mise en œuvre des mesures adoptées. Elle porte spécifiquement sur les

antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public utilisés en médecine humaine et vétérinaire⁹⁶.

Dans ce cadre, les travaux de phase 1 ne conduisent pas à l'établissement à proprement parler d'une méthode d'identification de produits critiques, car ils ne portent que sur les antibiotiques génériques et partent du principe que tous les antibiotiques doivent être considérés comme médicaments d'intérêt thérapeutique majeur : un portefeuille large de produits disponibles est en effet considéré comme indispensable pour éviter des substitutions et le développement de phénomènes d'antibiorésistance. La liste des molécules étudiées est cependant croisée avec celles répertoriant les médicaments indispensables de l'OMS et de la FDA. Par ailleurs, l'analyse de la « criticité industrielle » de la production conduit à l'étude de plusieurs critères pour chaque molécule (voire forme galénique) :

- Nombre de pénuries recensées depuis 2014 ;
 - Sites de production de principes actifs sur le territoire de l'Union européenne (l'analyse des chaînes de production complète n'ayant pu être réalisée, faute de sources disponibles) ;
 - Chiffres d'affaires réalisés par produit en France en 2019 (comme proxy de problèmes éventuels de rentabilité d'exploitation).
- La Direction générale des entreprises du ministère de l'économie a été saisie, dans le cadre des travaux relatifs au plan de relance et des réponses urgentes de renforcement de la capacité productive dans le contexte de crise sanitaire, afin d'identifier les produits critiques, sur lesquels devraient prioritairement porter les efforts et appuis publics. En juin 2021, la DGE a identifié 13 classes de médicaments vulnérables, entrant dans 7 aires thérapeutiques. Selon la DGE, « ces classes ont été déterminées à partir de critères prenant en compte leur intérêt thérapeutique, leur non substituabilité, leur poids dans l'importation et la concentration de leur production ». La méthode utilisée s'appuie donc sur une double approche de criticité thérapeutique et économique, alimentée cependant de manière originale. S'agissant de la criticité thérapeutique, l'analyse s'appuie sur des rapports d'expertise dont l'approche n'est pas systématique mais illustrative. Ces rapports, souvent commandités par les industriels, ou dans le cadre du CSF ITS n'apportent pas de vision d'ensemble des vulnérabilités⁹⁷, même s'ils en donnent des exemples probants.

Au total, la Mission considère que la DGE adopte une approche opérationnelle intéressante, permettant aux pouvoirs publics d'apporter de premières solutions pertinentes aux problèmes de vulnérabilités d'approvisionnements en produits de santé. Elle ne traite cependant pas de manière systématique la notion de criticité thérapeutique et, faute de sources mobilisables,

⁹⁶ <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/la-france-s-engage-pour-la-disponibilite-des-antibiotiques> Et https://ec.europa.eu/reform-support/ensuring-availability-patent-antibiotics_en

⁹⁷ Par exemple, le rapport « Etude des vulnérabilités d'approvisionnement en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne », établi par PwC pour le Leem, le GEMME et le SICOS, établit une typologie des vulnérabilités (des APIs qui font face à des approvisionnements en intrants fragiles, des APIs avec des chaînes de production complexes difficiles à maîtriser, des APIs qui s'appuient sur des productions avec des polluants à traiter, dont le coût de production pour répondre aux standards européens serait prohibitif, des APIs avec des niveaux de prix bas ne permettant pas un positionnement économique soutenable, des APIs qui font face à une demande instable ne donnant pas la visibilité nécessaire aux fabricants) et met en regard, au bénéfice d'une analyse de littérature (5 études) et de dires d'experts, une sélection de 30 principes actifs redondants, ayant été identifiés par au moins 2 études différentes comme étant stratégiques.

approche la vulnérabilité industrielle non par la fragilité des chaînes de production, mais par l'analyse des statistiques du commerce extérieur (la qualification des données d'importation douanières ne permettant d'ailleurs pas des analyses fines). Elle risque ainsi de manquer des cibles importantes et devrait être complétée. Au demeurant, la DGE semble actuellement privilégier des actions qui porteraient sur la maîtrise des procédés de production des médicaments chimiques et le soutien à la production de certaines formes pharmaceutiques (injectables, formes à libération modifiée...).

- D'autres propositions émanant de l'Union européenne intègrent une double dimension de criticité thérapeutique et industrielle.
 - La proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci, dont les orientations générales ont été adoptées le 15 juin 2021 prévoit (articles 6 et 19) qu'un groupe de pilotage exécutif sur les pénuries de médicaments et DM définit les principaux groupes thérapeutiques de médicaments et DM destinés aux soins d'urgence, aux interventions chirurgicales et aux soins intensifs, une adaptation pouvant être effectuée au besoin, en vue de répondre à une urgence de santé publique ou à un événement majeur.
 - Dans le cadre du dialogue structuré sur la sécurité des approvisionnements mis en place par la Commission en 2021, un groupe de travail a proposé d'élaborer une liste de produits critiques, en s'appuyant sur trois critères de criticité, l'indication thérapeutique (critère 1), l'existence de traitements de substitution (critère 2)⁹⁸, et la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement, dont l'examen a été renvoyé à des travaux parallèles menés par la DG Grow (*cf. infra*). Il précise de manière opportune que « la liste des médicaments critiques une fois établie devrait être dynamique ou mise à jour régulièrement en fonction de l'évolution de l'offre ou des usages du médicament ». La notion de traitement de substitution disponible semble avoir fait l'objet d'une attention particulière, cette disponibilité pouvant diverger selon les Etats membres et complexifier l'adoption d'une liste unique de médicaments critiques. Une autre objection a tenu à la nature de la méthodologie, certains souhaitant préciser qu'elle ne pouvait constituer qu'un « outil pour aider les experts » et non le « seul moyen pour établir une liste de médicaments critiques ». Un certain nombre de codicilles étaient ajoutés : possible nécessité d'appréciations distinctes au cas de formes pharmaceutiques multiples pour un même produit, haute criticité systématique pour les vaccins, faible criticité systématique en présence de génériques... Ce dernier point n'est pas sans incidence, dans la mesure où la vulnérabilité des chaînes d'approvisionnements des produits génériques et des génériques ne serait pas examinée, alors qu'elle peut évidemment exister.

⁹⁸ Chaque critère fait l'objet d'une appréciation de risque à trois niveaux

- La DG Grow a mené un travail sur 5000 produits, basé sur les statistiques du commerce extérieur⁹⁹ en appliquant trois filtres successifs : forte concentration des sources d’approvisionnement hors UE (moins de trois sources s’approvisionnement hors UE); part des importations en provenance de l’extérieur de l’UE dans les importations totales des pays de l’UE supérieure à 50 % (en moyenne, les pays de l’UE importent le produit davantage en provenance de l’extérieur de l’UE que depuis d’autres pays de l’UE) ; importations en provenance de l’extérieur de l’UE supérieures aux exportations totales de l’UE (même si l’UE garde toute sa production du produit pour elle-même, les besoins intérieurs ne seraient pas couverts). Après application de ces filtres, les médicaments sont ressortis comme étant des produits à risque.

1.1.2 Des problématiques communes

- Les finalités d’établissement des listes de médicaments « indispensables » peuvent différer, mais les exercices les plus récemment menés visent pour l’essentiel à identifier des produits nécessaires pour traiter des situations où le pronostic vital des patients serait engagé à court terme, ainsi que des situations où l’absence de traitement pourrait avoir des conséquences graves – en particulier pour les maladies chroniques, enfin pour faire face à des situations de crise sanitaire, ou engageant des contre-mesures NRBC. L’objectif final est de pouvoir mettre en œuvre, de manière ciblée et adaptée les mesures garantissant pour ces produits une autonomie suffisante, permettant de pallier les difficultés d’approvisionnement en période normale, et de faire face à des périodes de tensions particulières en cas de crise.
- Une première catégorie de listes est établie uniquement en identifiant les produits « indispensables » sur un plan thérapeutique. L’identification peut provenir d’une consultation d’experts comme de l’application d’algorithmes, qui n’excluent d’ailleurs pas une validation par expertise. La consultation peut être large, avec le risque d’un processus long voire non conclusif ; ou restreinte avec le risque de produire un résultat contesté. Dans l’objectif de commencer rapidement à adopter des mesures de sécurisation des approvisionnements en produits sensibles, une première liste établie en comité restreint peut être très acceptable pour l’action publique, dans la mesure où les priorités essentielles auraient bien été identifiées d’emblée. La liste devrait être présentée comme provisoire, ouverte à la révision et à la mise à jour grâce à des consultations élargies.
- La criticité industrielle fait l’objet de trois types d’approches. Une analyse de vulnérabilité basée sur les statistiques du commerce extérieur permet d’identifier de manière assez peu précise les produits qui présentent un fort degré de dépendance (peu de fournisseurs, concentration des importations, provenance des importations...). Une deuxième approche est fondée sur l’analyse directe des chaînes de valeurs des produits, telles qu’elles sont déclarées à l’ANSM par les exploitants. L’accessibilité à ces données et la capacité à les traiter est jusqu’à présent très limitée. Par ailleurs, cette analyse plus fine ne permet pas non plus une description parfaite de la chaîne de production : elle identifie les maillons (fabrication de principe actifs, production, conditionnement et leur localisation), mais pas leur taille respective (part du principe actif ou de la production en cas de sites multiples, ce qui est fréquemment le cas). Seule une interrogation directe des industriels concernés permettrait de compléter l’information sur ce point. Enfin, une troisième méthode vise non

⁹⁹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=SWD:2021:352:FIN>

à renforcer l'autonomie par produit critique identifié, mais à traiter des fragilités repérées de l'appareil productif, qui dès lors peut être plus adapté à la production de produits critiques et adaptable en cas de tension ou de crise.

1.2 Proposition d'une méthode simplifiée unique

Conformément aux objectifs qui lui étaient assignés, la Mission s'est attachée à proposer une méthode simplifiée de sélection de produits critiques. La méthode est qualifiée de « simplifiée », car elle a clairement privilégié la rapidité des résultats, sans pour autant sacrifier la qualité de l'analyse. Les consultations, s'agissant d'une « preuve de concept », ont été circonscrites à un nombre limité de cliniciens, mais tous experts reconnus de leur domaine (chefs de services, professeurs des universités-praticiens hospitaliers). L'objectif était d'aboutir à une liste de produits critiques sur le plan thérapeutique et de pouvoir, en deuxième phase d'analyse, examiner leur chaîne de production, grâce aux données disponibles. La liste de produits doublement critiques ainsi établie se veut un support immédiat à l'adoption de mesures de sécurisation. Elle pourrait être par la suite soumise à une consultation plus large et ainsi complétée périodiquement.

1.2.1 L'analyse de la criticité thérapeutique

S'agissant de la criticité thérapeutique, la Mission a testé deux approches, toutes deux basées sur un questionnaire adressé à un panel de cliniciens.

Pour les médicaments utilisés en anesthésie-réanimation, seules les *catégories de produits* utilisés ont été identifiées *a priori*¹⁰⁰, laissant aux spécialistes sollicités le soin d'identifier précisément ces produits.

En cardiologie, la Mission, avec l'aide de deux experts, avait pré sélectionné les MITM utilisés dans trois indications larges (angor, troubles du rythme, insuffisance cardiaque), en laissant cependant aux spécialistes sollicités toute latitude pour compléter cette première liste.

Deux questions étaient posées :

- Considérez-vous, au regard de la nature de la maladie ou de l'atteinte, que l'administration appropriée de ce médicament est de nature à court terme à garantir la survie du patient ou, en cas de non administration, représenterait pour lui une grave perte de chance ? Oui/non
- En cas d'indisponibilité, dans votre pratique, ce produit peut-il être substitué temporairement par un autre sans conséquence possible sur la survie du patient, ou conséquence grave sur son pronostic ? Oui/non.

Des commentaires pouvaient être apportés, permettant évidemment de préciser ou nuancer les réponses apportées (application restrictive des réponses selon telle indication, ou telle forme du produit...).

La méthode utilisée permet d'aboutir assez simplement à une liste de produits jugés à la fois indispensables et irremplaçables par les experts sollicités.

¹⁰⁰ Hypnotiques, Morphiniques, Fluides et gaz médicaux, Curares, Antagonisation, Catécholamines, Antibiotiques, Anticoagulation/antiagrégation, Autres

En termes de méthode, la Mission assume le caractère technique et circonscrit des consultations menées pour établir ces premières listes. Comme mentionné *supra*, celles-ci se veulent un support de l'action publique, dans un contexte où la prise de décision nécessite d'être éclairée. La méthode adoptée garantit qu'aucun médicament essentiel et irremplaçable n'est *a priori* omis. Néanmoins, ces premières listes mériteront d'être, le cas échéant complétées, soumises à consultations complémentaires et en toute hypothèse mises à jour périodiquement.

1.2.2 L'analyse de la criticité industrielle

Pour les produits critiques sur le plan thérapeutique, on s'interroge sur la vulnérabilité de leur chaîne de production, en utilisant les données disponibles dans les « Etats des lieux annuels » faisant l'objet de déclarations des exploitants à l'ANSM, soit :

- Le nombre de laboratoires exploitant le médicament sur le marché français,
- Le nombre de sites de fabrication de principes actifs,
- Le nombre de sites de production,
- La localisation géographique des sites de fabrication de principes actifs et de production, en distinguant sites situés sur le territoire de l'UE et hors UE.

L'exploitation de ces données conduit à un score de criticité (notation sur 20 points) ainsi établi (PA : principe actif) :

| Indicateur | Criticité faible | Criticité moyenne | Criticité forte |
|---|--|--|---------------------------------------|
| Nombre de laboratoires exploitant/4 | Plus de 5 exploitants 4 | De 2 à 5 exploitants 2,5 | 1 seul exploitant 1 |
| Nombre de fournisseurs de principes actifs/5 | 4 sites de fabrication PA ou plus 5 | 2 ou 3 sites de fabrication de PA 2,5 | 1 seul site de fabrication de PA 1 |
| Part des sites de fabrication de PA hors UE/3 | Moins de 30 % de sites hors UE 3 | De 30 à 70 % hors UE 2 | Plus de 70 % hors UE 1 |
| Nombre de sites de production /5 | 4 sites de production ou plus 5 | 2 ou 3 sites de production 2,5 | 1 seul site de production 1 |
| Part de sites de production hors UE/3 | Moins de 30 % de sites hors UE 3 | De 30 à 70 % hors UE 2 | Plus de 70 % hors UE 1 |

La criticité industrielle minimale est notée 20/20, la criticité maximale 5/20.

Par convention les produits qui obtiennent une note inférieure ou égale à 10/20 sont considérés en situation de fort risque. Les produits qui obtiennent une note supérieure égale à 14/20 sont considérés en situation satisfaisante. Les produits qui obtiennent une note intermédiaire devraient faire l'objet d'une attention particulière.

Au total, on aboutit à une liste de produits à la fois indispensables et irremplaçables sur le plan thérapeutique, et dont la chaîne de production paraît vulnérable.

Ce sont ces produits qui devraient faire l'objet d'actions prioritaires de sécurisation.

La méthode ici adoptée repose sur l'exploitation d'un fichier totalement original agrégeant les « états des lieux » déclarés par les exploitants à l'ANSM, et appariant ce fichier (via le code d'identification des spécialités) avec la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC) utilisée pour classer les médicaments. Les résultats sont soumis aux limites suivantes

- Complétude et qualité des données transmises¹⁰¹,
- Exploitation manuelle des adresses des sites, dont la forme n'est pas normée.

Ce fichier, constitué à la demande de la Mission, a pu être agrégé grâce à la communication des EDL sous un format et une présentation uniformisée sous Excel, pour la première fois en 2021, ce qui constitue un progrès notable par rapport à la situation antérieure (tableaux communiqués sous des formats divers, Excel, Word, pdf... non agrégeables).

La méthode utilisée ne permet

- Ni une analyse quantifiée des sources de fabrication de principe actif et de production (on identifie les sites, pas les quantités qui y sont produites, données d'ailleurs inexistantes),
- Ni une analyse exhaustive de la chaîne de production, en particulier en amont (intrants pour la fabrication de principes actifs), ou des fragilités propres à certains types de production (intrants pour certaines formes galéniques). Seules des enquêtes propres à chaque produit seraient susceptibles d'apporter ici des informations.

Néanmoins, les informations disponibles permettent déjà de distinguer clairement des chaînes de productions fragiles et d'engager les actions de consolidation nécessaires, quitte à se procurer alors les données complémentaires qui paraîtraient utiles.

2 Application de la méthode d'identification de médicaments critiques

A titre de preuve de concept, la méthode décrite a été appliquée aux produits utilisés en anesthésie réanimation et en cardiologie (indications angor, troubles du rythme et insuffisance cardiaque). Les médicaments jugés indispensables et irremplaçables, sont recensés ci-dessous.

¹⁰¹ En lien avec l'ANSM, la Mission a pu noter l'absence de certaines références, qui feront l'objet d'une vigilance particulière lors du prochain dépôt des EDL ; ou de certaines erreurs de déclarations.

A titre prudentiel, on a aussi retenu des produits indispensables qui ne peuvent être remplacés que par un seul autre produit, ou sur une partie limitée de leurs indications, ou dont la substitution présente des risques, selon les spécialistes sollicités.

On a ensuite étudié la chaîne de production de ces produits, grâce aux données des EDL et selon la méthode d'analyse et de cotation décrite *supra*.

2.1 Cardiologie

2.1.1 La criticité thérapeutique¹⁰²

La liste de produits soumise à consultation portait sur les catégories suivantes de produits : bêta bloquants, sartans, antagonistes calciques, anti arythmiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), diurétiques, catécholamines, inotropes positifs, digitaliques, dérivés nitrés, autres médicaments de l'insuffisance cardiaque, antiagrégants plaquettaires et anticoagulants.

Tableau 5 : Médicaments jugés indispensables et irremplaçables en cardiologie (indications : angor, troubles du rythme, insuffisance cardiaque)

| Classes de produits | Dénomination commune (DCI) | Commentaires |
|---------------------------|----------------------------|---|
| Bêta bloquants | Propranolol | Traitement hyperthyroïdie, tremblements essentiels, migraines |
| | Nadolol | Troubles du rythme ventriculaires de l'insuffisance cardiaque mettant en jeu le pronostic vital |
| Sartans | Valsartan | Deux sartans seuls substituables entre eux pour l'insuffisance cardiaque |
| | Candésartan | |
| Antagonistes calciques | Verapamil | |
| Anti arythmiques | Flecainide | |
| | Amiodarone | sur indications précises |
| Diurétiques | Spironolactone | Deux produits seuls substituables entre eux |
| | Eplérénone | |
| | Furosémide | Deux produits seuls substituables entre eux |
| | Bumétanide | |
| | Hydrochlorothiazide | |
| Catécholamines | Adrénaline | forme injectable |
| | Dopamine | forme injectable |
| | Noradrénaline | forme injectable |
| Inotropes positifs | Dobutamine | forme injectable |
| | Lévosimendan | forme injectable |
| | Isoprénaline | forme injectable |
| Digitaliques | Digoxine | forme injectable IV et cpr |
| Dérivés nitrés | Dinitrate d'isosorbide | injectable intracoronaire pour traitement du spasme en salle de coronarographie |
| Association | Valsartan/sacubitril | insuffisance cardiaque |
| Antiagrégant plaquettaire | Aspirine | substituts présentant effets indésirables |
| Anticoagulant | Warfarine | porteur de prothèse valvulaire cardiaque, insuffisance rénale |

Source : Mission après consultation d'experts

2.1.2 La criticité des chaînes de production des médicaments jugés critiques sur le plan thérapeutique

Les produits critiques identifiés *supra* ont fait l'objet d'une analyse de leur chaîne de production, dont la cotation de criticité est rapportée dans les tableaux suivants. Les résultats ici obtenus sont directement tributaires de la qualité et de la complétude des données agrégées communiquées à la Mission par l'ANSM.

¹⁰² Ont été sollicités le Dr F. Fellingner, IGAS honoraire, le Dr P. Loulergue, IGAS, le Pr Trochu, CHU de Nantes, le Pr Metz, CHU d'Amiens, le Pr Jourdain, AP-HP (Kremlin-Bicêtre), le Pr Motreff, CHU de Clermont-Ferrand

Tableau 6 : Analyse de criticité industrielle des médicaments jugés critiques sur le plan thérapeutique

| | Béta bloquants | | Sartans | | Association | Antagonistes calciques | |
|---------------------------|----------------|---------|-----------|-------------|-------------|------------------------|-----------|
| | Propanolol | Nadolol | Valsartan | Candesartan | | Valsartan/sa | Diltiazem |
| Nombre exploitants | 2,5 | 1 | 4 | 4 | 1 | 4 | 4 |
| Nombre sites fab PA | 5 | 1 | 5 | 5 | 2,5 | 5 | 5 |
| localisation sites fab PA | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| Nombre sites prod. | 5 | 1 | 5 | 5 | 2,5 | 5 | 5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 |
| Score criticité | 16,5 | 9 | 18 | 18 | 10 | 19 | 19 |

| | Anti arythmiques | | Diurétiques | | Furosemide | HCT | Bumétanide |
|---------------------------|------------------|------------|----------------|------------|------------|------|------------|
| | Flécaïnide | Amiodarone | Spironolactone | Eplerenone | | | |
| Nombre exploitants | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2,5 | 1 |
| Nombre sites fab PA | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 1 |
| localisation sites fab PA | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 |
| Nombre sites prod. | 5 | 5 | 2,5 | 5 | 5 | 5 | 2,5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| Score criticité | 19 | 19 | 16,5 | 17 | 19 | 17,5 | 10,5 |

| | Cathécolamines | | Dopamine | Dérivés nitrés | | Anti agrégant | | Inotropes positifs | |
|---------------------------|----------------|---------------|----------|------------------------|----------|---------------|--------------|--------------------|--|
| | Adrénaline | Noradrénaline | | Dinitrate d'isosorbide | Aspirine | Isoprénaline | Levosimandan | | |
| Nombre exploitants | 1 | 2,5 | 1 | 1 | 4 | 1 | 1 | 1 | |
| Nombre sites fab PA | 2,5 | 2,5 | 1 | 2,5 | 2,5 | 1 | 1 | 1 | |
| localisation sites fab PA | 2 | 2 | 3 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 | |
| Nombre sites prod. | 1 | 1 | 1 | 2,5 | 4 | 1 | 1 | 1 | |
| Localisation sites prod. | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | |
| Score criticité | 7,5 | 11 | 9 | 12 | 15,5 | 7 | 9 | 9 | |

Source : Mission

NB : les situations de la dobutamine, de la digoxine et de la warfarine n'ont pu être analysées, faute de données complètes.

En conclusion, les chaînes de production des produits suivants jugés indispensables et irremplaçables sur le plan thérapeutique, apparaissent également particulièrement fragiles :

- Nadolol,
- Valsartan/sacubitril,
- Adrénaline, Dopamine,
- Isoprénaline, Levosimandan.

C'est sur ces produits que devraient porter par anticipation de situation de tensions, des mesures de sécurisation des approvisionnements.

La situation de la Bumétanide et de la Noradrénaline, en particulier, devrait être mise sous surveillance.

2.2 Anesthésie réanimation

2.2.1 La criticité thérapeutique¹⁰³

Certaines classes de médicaments utilisées en anesthésie-réanimation relèvent aussi d'autres champs thérapeutiques. Elles ne sont pas traitées ici (médicaments traités dans le domaine cardiologique, *cf supra*, antibiotiques, médicaments dérivés du sang, que la Mission n'envisage pas).

Deux champs sont distingués, anesthésie (utilisation de produits en bloc opératoire) et réanimation.

Tableau 7 : Médicaments jugés indispensables et irremplaçables en anesthésie-réanimation

| Utilisation Bloc opératoire | | |
|----------------------------------|---------------------------------|--|
| Classes de produits | Dénomination commune (DCI) | Commentaires |
| Hypnotique/sédation | Sévoflurane | |
| | Etomidate | |
| | Propofol | remplacement par Midazolam |
| Morphiniques | Sufentanyl | remplacement par fentanyl |
| Fluides et gaz médicaux | Oxygène | |
| Curares | Atracurium | remplacement par cisatracurium |
| | Succinylcholine (Suxaméthonium) | |
| | Rocuronium | remplacement par atracurium |
| Antagonisation | Protamine | |
| | Néostigmine | |
| Catécholamines | Noradrénaline | remplaçable par Adrénaline |
| | Adrénaline | remplaçable par Noradrénaline+Dobutamine |
| | Dobutamine | remplaçable par Adrénaline |
| | Atropine | |
| | Salbutamol | |
| | Isoprénaline | remplaçable par Adrénaline |
| Anticoagulation/antiagrég | Héparine non fractionnée | |
| Antalgiques | Lidocaïne | |
| | Ropivacaïne | |
| Autres | Insuline | |
| | Méthylprednisolone | remplaçable par Hemisuccinate hydrocortisone |
| | Hemisuccinate hydrocortisone | remplaçable par Méthylprednisolone |
| | Amiodarone | |
| | Oxytocine | indications en obstétrique |
| | Sulprostone | indications en obstétrique |
| Solutés de remplissage | Sérum salé isotonique | |
| | Ringer Lactate | |
| | Bicarbonate de sodium | |

¹⁰³ Ont été sollicités le Pr JY. FAGON, les Pr V. DEGOS, B. CHOUSTERMAN, A. HARROIS, N. MONGARDON, JM. CONSTANTIN et E. WEISS ; ainsi que les Pr A. VIEILLARD BARON, JL. DIEHL, E. MAURY, JP. MIRA, D. OSMAN et N. AISSAOUI BALANAN (tous en exercice à l'AP-HP).

| Utilisation réanimation | | |
|----------------------------------|------------------------------|--|
| Classes de produits | Dénomination commune (DCI) | Commentaires |
| Hypnotique/sédation | Midazolam | remplacement par propofol |
| | Propofol | remplacement par Midazolam |
| Morphiniques | Sufentanyl | remplacement par fentanyl |
| Fluides et gaz médicaux | Oxygène | |
| | Monoxyde d'azote | |
| Curares | Âtracurium | remplacement par cisatracurium |
| Antagonisation | Protamine | |
| Catécholamines | Noradrénaline | remplaçable par Adrénaline |
| | Adrénaline | remplaçable par Noradrénaline+Dobutamine |
| | Dobutamine | remplaçable par Adrénaline |
| | Atropine | |
| | Salbutamol | |
| | Isoprénaline | remplaçable par Adrénaline |
| Anticoagulation/antiagrég | Héparine non fractionnée | |
| Autres | Insuline | |
| | Méthylprednisolone | remplaçable par Hemisuccinate hydrocortisone |
| | Hemisuccinate hydrocortisone | remplaçable par Méthylprednisolone |
| | Amiodarone | |
| | Furosemide | |
| | Lévétiacetam | |
| | Phénytoïne | |
| | Sandostatine | |
| | Acide zolédronique | |
| Solutés de remplissage | Sérum salé isotonique | |
| | Ringer Lactate | |
| | Bicarbonate de sodium | |

Source : Mission après consultation d'experts

2.2.2 La criticité industrielle des médicaments jugés critiques sur le plan thérapeutique

Les produits critiques identifiés *supra* ont fait l'objet d'une analyse de leur chaîne de production, dont la cotation de criticité est rapportée dans les tableaux suivants. Les résultats ici obtenus sont directement tributaires de la qualité et de la complétude des données agrégées communiquées à la Mission par l'ANSM.

Tableau 8 : Analyse de criticité industrielle des produits jugés critiques sur le plan thérapeutique

| | Curares | | | | |
|---------------------------|------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | Atracurium | Rocuronium | Cisatracurium | Mivacurium | Suxamethonium |
| Nombre exploitants | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 1 | 2,5 |
| Nombre sites fab PA | 1 | 5 | 2,5 | 1 | 2,5 |
| localisation sites fab PA | 3 | 2 | 2 | 3 | 1 |
| Nombre sites prod. | 2,5 | 5 | 2,5 | 1 | 2,5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| Score criticité | 12 | 17,5 | 12,5 | 9 | 11,5 |

| | Anesthésie générale | | | | | | Hypnotiques | |
|---------------------------|------------------------------|----------|--------------|------------|-----------|----------|-------------|-----------|
| | Hydroxy-4 butyrate de sodium | Fentanyl | Rémifentanyl | Sufentanyl | Midazolam | Propofol | Fluranes | Etomidate |
| Nombre exploitants | 1 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 2,5 | 1 | 2,5 |
| Nombre sites fab PA | 1 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 2,5 | 2,5 | 2,5 |
| localisation sites fab PA | 3 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 |
| Nombre sites prod. | 1 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | 2,5 | 1 | 2,5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 3 |
| Score criticité | 9 | 7 | 13,5 | 9 | 11,5 | 13,5 | 6,5 | 13,5 |

| | Gaz médicaux | |
|---------------------------|--------------|------------------|
| | Oxygène | Monoxyde d'azote |
| Nombre exploitants | 1 | 2,5 |
| Nombre sites fab PA | 5 | 2,5 |
| localisation sites fab PA | 3 | 3 |
| Nombre sites prod. | 5 | 2,5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 |
| Score criticité | 17 | 13,5 |

NB : seules sont retracées ici les situations des cathécolamines non analysées dans la partie consacrée à la cardiologie (*Cf.supra*).

| | Anticoagulation |
|---------------------------|-----------------|
| | HNF |
| Nombre exploitants | 2,5 |
| Nombre sites fab PA | 5 |
| localisation sites fab PA | 2 |
| Nombre sites prod. | 5 |
| Localisation sites prod. | 3 |
| Score criticité | 17,5 |

| | Antagonisation |
|---------------------------|----------------|
| | Néostigmine |
| Nombre exploitants | 1 |
| Nombre sites fab PA | 2,5 |
| localisation sites fab PA | 3 |
| Nombre sites prod. | 2,5 |
| Localisation sites prod. | 3 |
| Score criticité | 12 |

NB : la situation de la protamine n'a pas pu être analysée, faute de données.

| | Solutés | | |
|---------------------------|-----------------------|----------------|------|
| | Bicarbonate de sodium | Ringer lactate | NaCl |
| Nombre exploitants | 4 | 4 | 4 |
| Nombre sites fab PA | 5 | 5 | 5 |
| localisation sites fab PA | 3 | 3 | 3 |
| Nombre sites prod. | 5 | 5 | 5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 | 3 |
| Score criticité | 20 | 20 | 20 |

| | Antalgiques | |
|---------------------------|-------------|-----------|
| | Ropivacaïne | Lidocaïne |
| Nombre exploitants | 1 | 2,5 |
| Nombre sites fab PA | 1 | 5 |
| localisation sites fab PA | 3 | 3 |
| Nombre sites prod. | 2,5 | 5 |
| Localisation sites prod. | 2 | 3 |
| Score criticité | 9,5 | 18,5 |

| | Autres | | | | | |
|---------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------|---------------|-----------|--------------------|
| | Methylpredisolone | Hemi succinate hydrocortisone | Oxytocine | Lévétiracétam | Insulines | Acide zolédronique |
| Nombre exploitants | 2,5 | 1 | 1 | 4 | 2,5 | 2,5 |
| Nombre sites fab PA | 4 | 1 | 2,5 | 5 | 5 | 5 |
| localisation sites fab PA | 2 | 3 | 2,5 | 1 | 2 | 2 |
| Nombre sites prod. | 2,5 | 2,5 | 1 | 5 | 5 | 5 |
| Localisation sites prod. | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 3 |
| Score criticité | 14 | 10,5 | 10 | 17 | 16,5 | 17,5 |

Source : Mission

NB : la situation de l'amiodarone est envisagée dans la partie cardiologie (*cf.supra*). Les situations de la sulprostone, de la sandostatine et de la phénitoïne n'ont pas pu être analysées.

En conclusion, les chaînes de production des produits suivants indispensables et irremplaçables sur le plan thérapeutique, apparaissent également particulièrement fragiles :

Mivacurium,

Fentanyl, Sufentanyl,

Fluranes,

Ropivacaïne,

Hemi succinate d'hydrocortisone,

Oxytocine.

C'est sur ces produits que devraient porter par anticipation des mesures de sécurisation des approvisionnements.

ANNEXE 2 : Exemples d'exploitation des données des Etats des lieux annuels

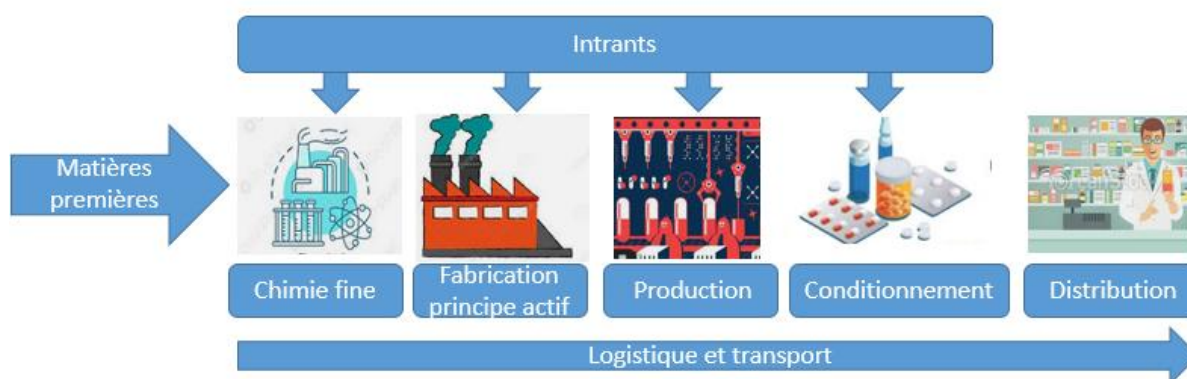
Cette annexe donne des exemples d'exploitation statistique des données transmises annuellement à l'ANSM par les exploitants de médicaments en France, pour chaque produit exploité (« Etat des lieux » ou EDL). La mission en a demandé la consolidation en un seul fichier (format Excel), apparié avec le fichier des classes ATC¹⁰⁴, via le code CIS¹⁰⁵ de chaque médicament. Des traitements peuvent être envisagés, sous réserve de la complétude et de la fiabilité des données recueillies.

Le fichier fourni par l'ANSM (constitué ainsi pour la première fois sous cette forme consolidée) et utilisé par la mission comprend 3645 lignes pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. La Mission l'a exploité pour identifier des vulnérabilités de la chaîne de production.

Des exploitations similaires à celles réalisées par exemple par la FDA¹⁰⁶ peuvent par ailleurs être envisagées.

A titre préliminaire, il est utile de rappeler les principes et limites des analyses ainsi menées.

Schéma 1 : Chaîne de production classique d'un médicament chimique



Source : Mission

Par rapport à l'analyse de la chaîne de production classique d'un médicament chimique, les informations disponibles dans les « Etats des lieux » couvrent les étapes fabrication du principe actif, production et conditionnement. Les informations relatives aux étapes antérieures (matières premières et chimie fine), postérieures (distribution) et collatérales (intrants) ou liées à la logistique et au transport ne sont pas couvertes.

S'agissant du conditionnement, l'examen des EDL montre qu'il est le plus souvent effectué dans la même unité que la production.

¹⁰⁴ Anatomique thérapeutique et chimique

¹⁰⁵ Code identifiant des spécialités

¹⁰⁶ BUILDING RESILIENT SUPPLY CHAINS, REVITALIZING AMERICAN MANUFACTURING, AND FOSTERING BROAD-BASED GROWTH, 100-Day Reviews under Executive Order 14017, June 2021

Les étapes centrales de fabrication de principe actif et de production sont analysées grâce au nombre et à la localisation des sites industriels, pour chaque produit.

Il est ainsi possible d'analyser la chaîne de production de chaque produit en particulier.

La vulnérabilité théorique peut d'abord être déterminée en fonction du nombre de sites respectivement dédiés à la production du principe actif et à la production. Quelques exemples illustratifs sont donnés dans le tableau suivant.

| Produit | Fabrication principe actif | Production | Commentaire |
|---------|----------------------------|------------|---|
| 1 | Source 1 | Prod 1 | un seul site de fabrication PA et un seul site de production > Chaîne fragile |
| 2 | Source 2 | Prod 21 | un seul site de production et deux sites de production > Chaîne fragile |
| | | Prod 22 | |
| 3 | Source 31 | Prod 31 | deux sites de fabrication PA et deux sites de production > Chaîne avec redondance minimale |
| | Source 32 | Prod 32 | |
| 4 | Source 41 | Prod 41 | trois sites de fabrication de principe actif et deux sites de production > Chaîne sécurisée |
| | Source 42 | Prod 42 | |
| | Source 43 | | |

Source : Mission

La localisation géographique constitue un deuxième facteur d'analyse de la vulnérabilité potentielle de la chaîne de production. Des sites éloignés, ou situés dans des zones considérées comme plus risquées (la notion de risque étant plurielle : risque géopolitique, climatique, logistique...) sont susceptibles de fragiliser la chaîne de valeur, comme l'a démontré la période de crise sanitaire liée à la pandémie de Covid. Néanmoins, la pondération de ce critère est discutable, la corrélation entre situation de rupture de stocks, en temps normal, et éloignement des sites de fabrication de principe actif ou de production n'étant pas évidente.

Enfin, l'analyse des chaînes de production ne peut pas mobiliser des données quantitatives car ces dernières ne sont pas présentes dans les EDL. Seules des investigations auprès de chaque industriel peuvent permettre d'identifier des fragilités sous-jacentes.

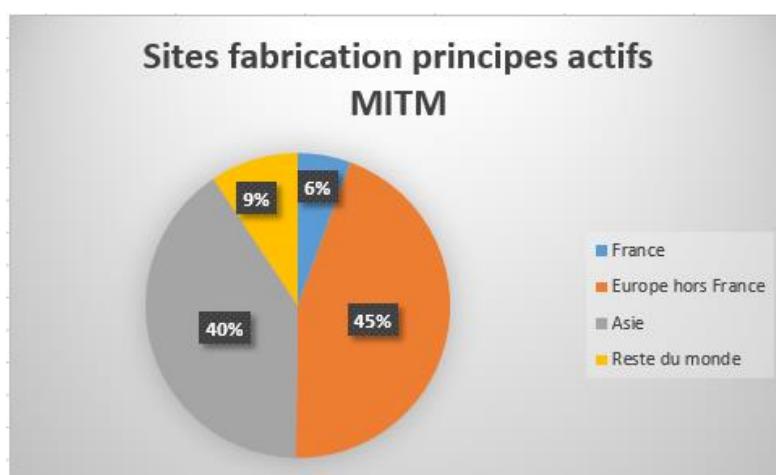
| Produit | Fabrication principe actif | Part du sourcing (%) | Production | Part de la production (%) | Commentaire |
|---------|----------------------------|----------------------|------------|---------------------------|--|
| x | Source x1 | 90 %? | Prod x1 | 90 %? | Une chaîne de production apparemment sécurisée peut s'avérer fragile |
| | Source x2 | 6 %? | Prod x2 | 10 %? | |
| | Source x3 | 4 %? | | | |

Source : Mission

Les données disponibles permettent d'identifier la localisation (Etat d'implantation) du ou des sites de fabrication ou de production pour chaque MITM. On retiendra que les statistiques établies (implantations mondiales et européennes¹⁰⁷) reposent sur un dénombrement d'occurrences des sites, car un même produit peut relever de plusieurs sites de fabrication de principe actif, et de sites de production ; de même, un même site de fabrication de principes actifs peut « sourcer » plusieurs produits, et un même site de production être utilisé pour plusieurs produits. Ce ne sont donc pas des sites distincts qui sont dénombrés. Par contre, on établit le nombre de fois que des sites -repérés par leur implantation géographique- apparaissent dans les chaînes de production, pour l'ensemble des MITM répertoriés.

1 Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) exploités en France : sites de fabrication de principes actifs et sites de production

1.1 Localisation des sites de fabrication des principes actifs des MITM exploités en France

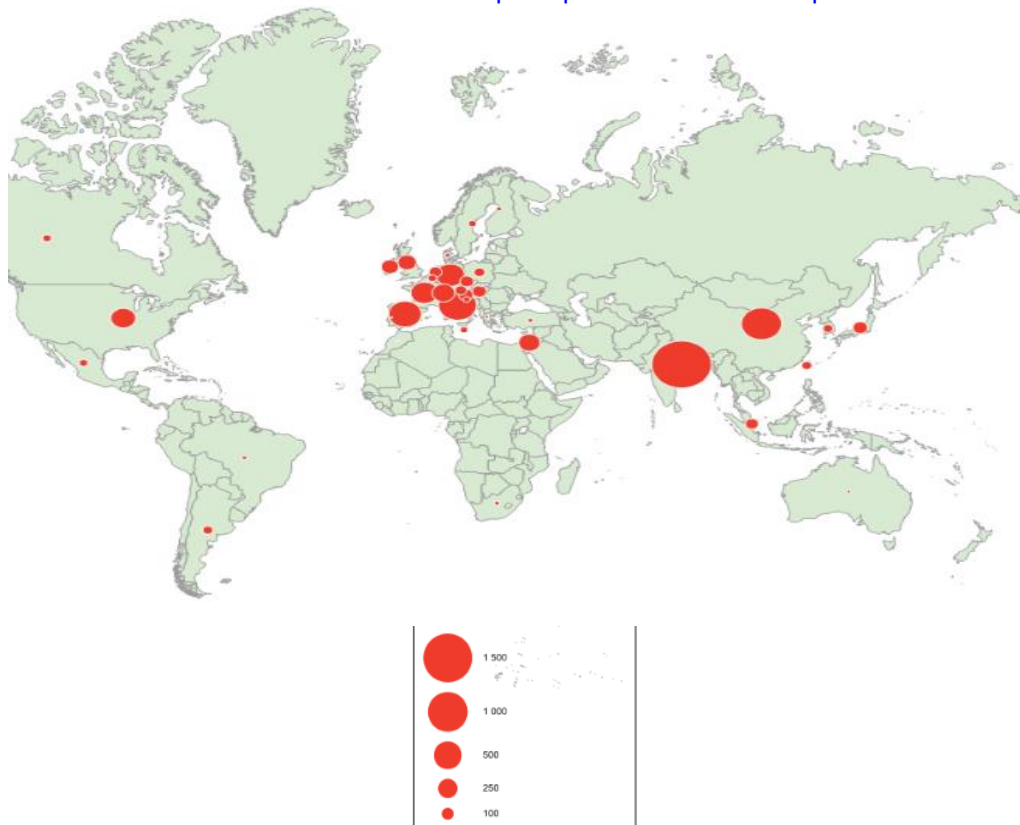


Source : Mission d'après données ANSM

¹⁰⁷ La Mission remercie M. P. Romenteau, responsable systèmes d'information au secrétariat général de l'IGAS pour la confection des cartes de la présente annexe

Lecture : sur 5095 sites de fabrication de principes actifs listés, pour 3645 lignes de MITM analysées¹⁰⁸, 6 % sont situés en France, 45 % dans la zone « Europe hors France », et 49 % hors Europe (40 % en Asie).

Carte 1 : Sites de fabrication de principe actif des MITM exploités en France

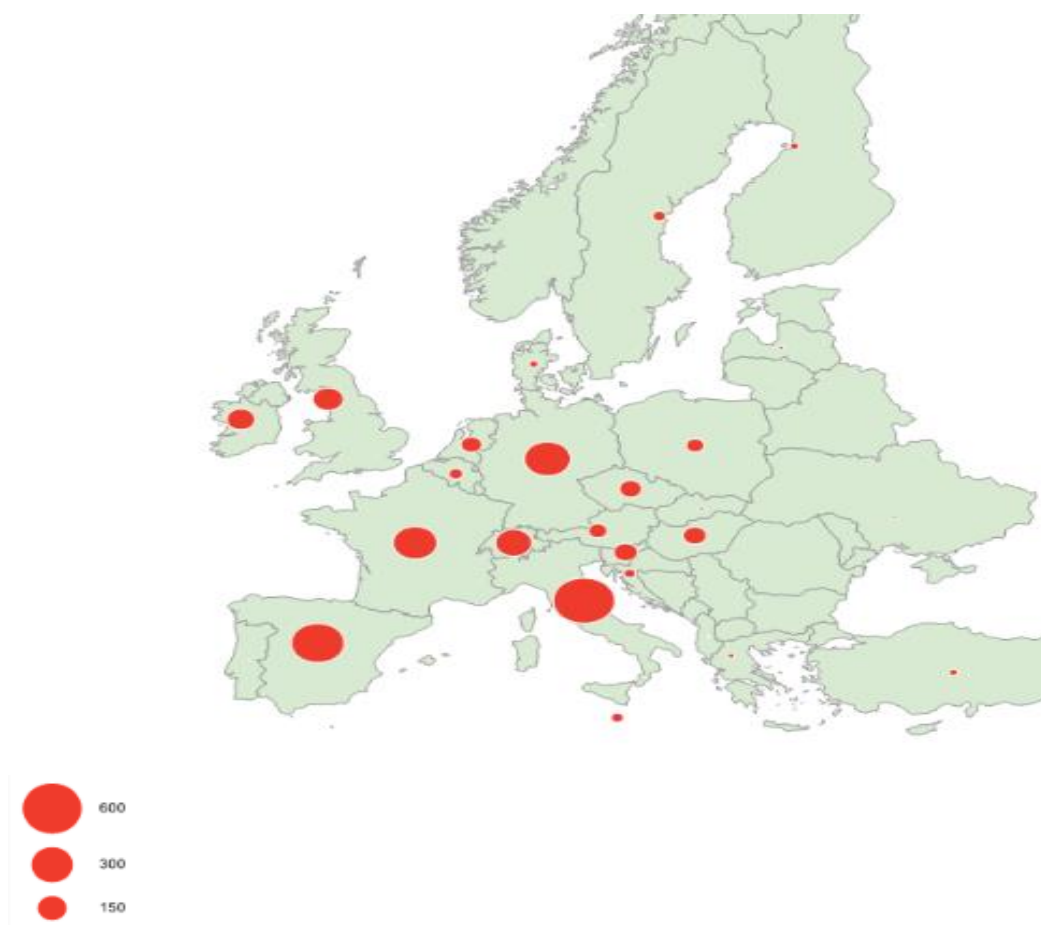


Source : Mission d'après données ANSM

Lecture : les sites de fabrication de principes actifs de MITM exploités en France sont situés pour une forte proportion en Inde et Chine. NB : chaque produit peut relever de plusieurs sites de fabrication de principe actif ; et un même site peut fabriquer des principes actifs pour plusieurs produits ; la représentation présentée est celle du nombre d'occurrences des sites, triés par localisation géographique.

¹⁰⁸ Plusieurs sites de fabrication de principe actifs peuvent être répertoriés pour un même médicament ; par ailleurs, il s'agit d'un nombre d'occurrences de sites et non pas forcément de sites distincts ; on peut retrouver plusieurs fois un même site de fabrication pour des produits différents.

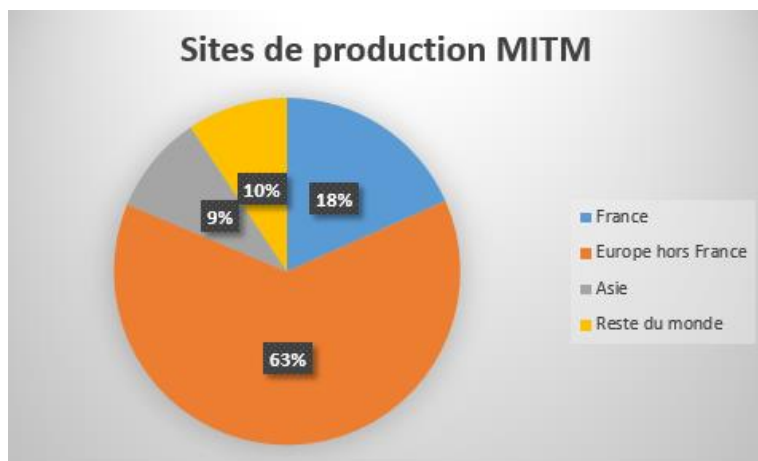
Carte 2 : Localisation européenne des sites de fabrication de principe actif des MITM exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM¹⁰⁹

¹⁰⁹ La représentation présentée est celle du nombre d'occurrences des sites, triés par localisation géographique. NB : chaque produit peut relever de plusieurs sites de fabrication de principe actif

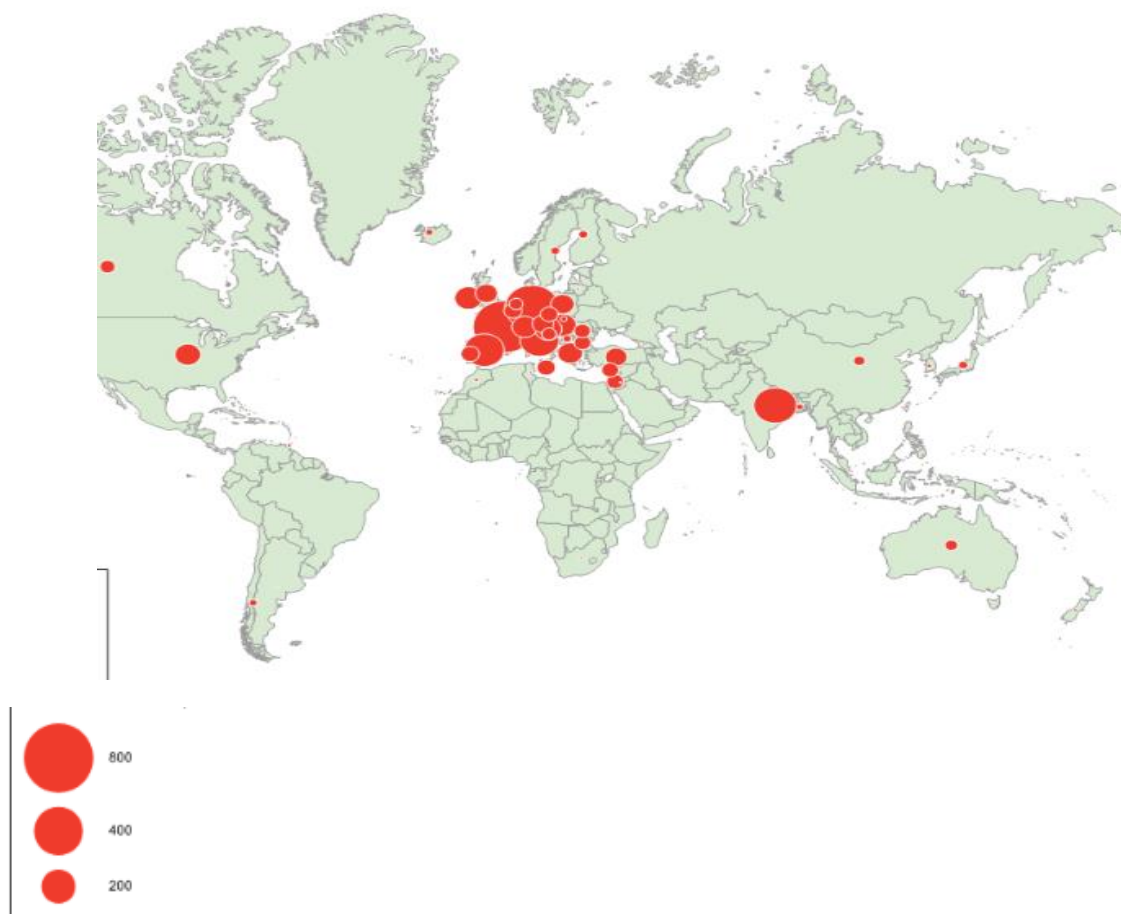
1.2 Localisation des sites de production des MITM exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM

Lecture : sur 4250 sites de production listés, pour 3645 lignes de MITM analysées, 18 % sont situés en France.

Carte 3 : Localisation des sites de production des MITM exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM¹¹⁰

Lecture : les sites de production des MITM exploités en France sont situés en large partie en Europe.

Carte 4 : Localisation européenne des sites de production de MITM exploités en France



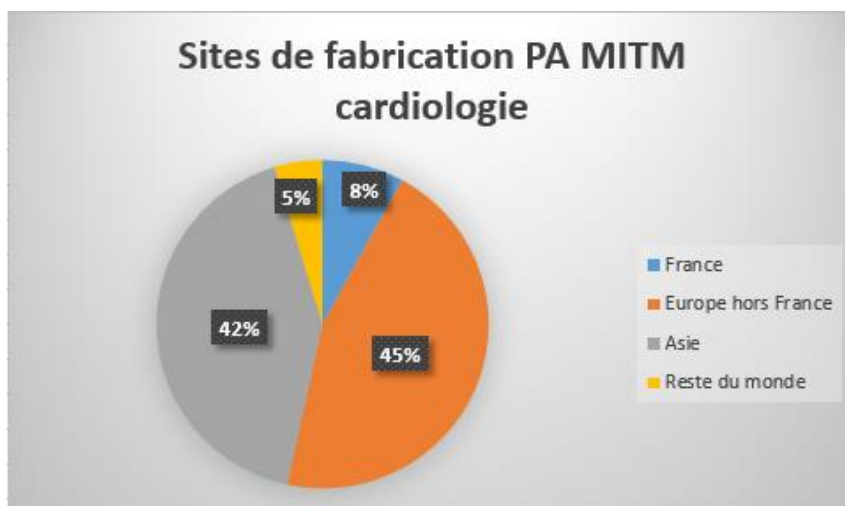
Source : Mission d'après données ANSM¹¹¹

¹¹⁰ La représentation présentée est celle du nombre d'occurrences des sites, triés par localisation géographique. NB : chaque produit peut relever de plusieurs sites de fabrication de principe actif ; et un même site peut fabriquer des principes actifs pour plusieurs produits.

¹¹¹ La représentation présentée est celle du nombre d'occurrences des sites, triés par localisation géographique. NB : chaque produit peut relever de plusieurs sites de fabrication de principe actif.

2 MITM relevant de l'aire thérapeutique « cardiologie », exploités en France: sites de fabrication de principes actifs et sites de production

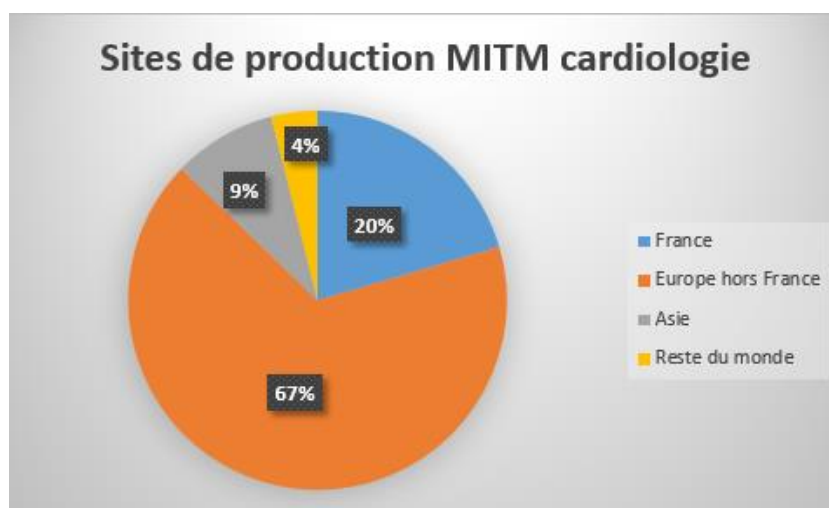
2.1 Localisation des sites de fabrication des principes actifs des MITM de cardiologie exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM

Lecture : sur l'ensemble des MITM de cardiologie, 8 % relèvent d'un site de fabrication de principe actif situé en France

2.2 Localisation des sites de production des MITM de cardiologie exploités en France



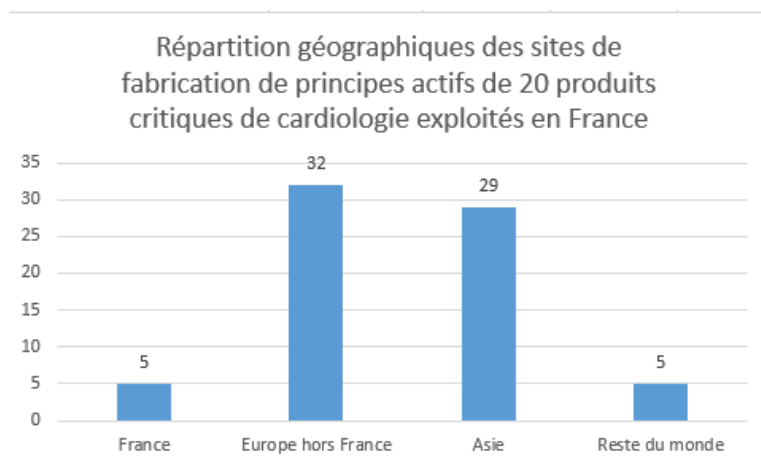
Source : Mission d'après données ANSM

Lecture : sur l'ensemble des MITM de cardiologie, 20 % relèvent d'un site de production situé en France.

On observe ainsi que la part des MITM de cardiologie relevant de sites de production situés en zone européenne, y compris France est un peu plus importante que la moyenne des MITM (87 %/81 %).

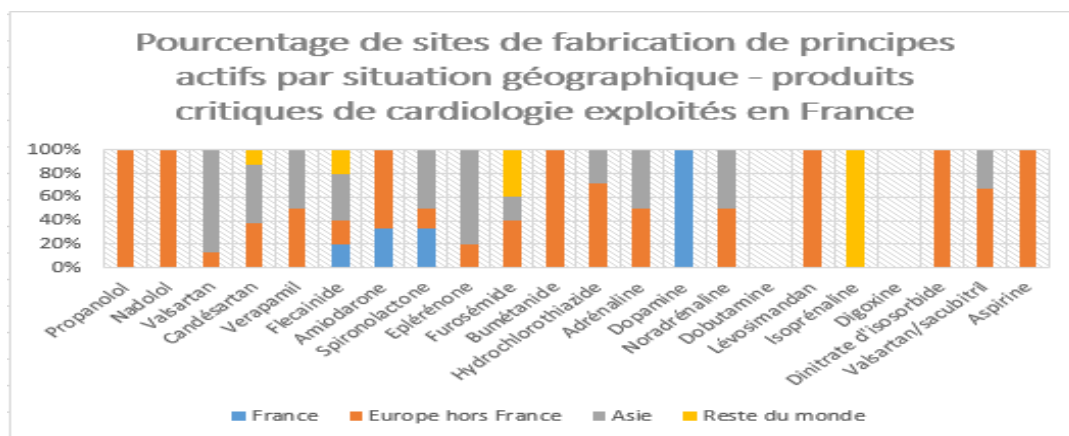
3 Médicaments critiques identifiés par la mission : localisation des sites de fabrication de principes actifs

3.1 Localisation des sites de fabrication des principes actifs pour les médicaments critiques identifiés en cardiologie¹¹²



Source : Mission d'après données ANSM

NB : il peut exister plusieurs sites sources de principes actifs pour un même produit (par exemple, pour le valsartan, 8 sites de fabrication de principe actif sont recensés dans les EDL) ; le nombre de sites est donc plus élevé que le nombre de produits (71 sites pour 20 produits).



NB : données manquantes pour la dobutamine et la digoxine

Source : Mission d'après données ANSM

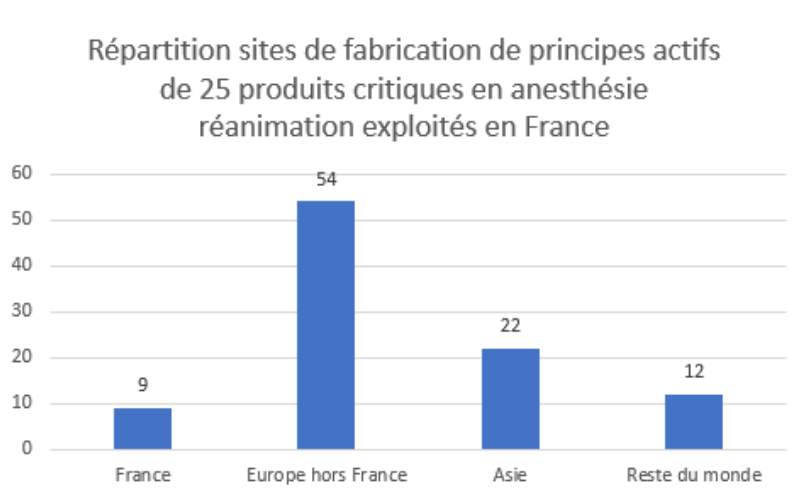
¹¹² indications angor, troubles du rythme, insuffisance cardiaque, cf. annexe 1

Lecture : pour le propranolol, 100 % des sites de fabrication de principe actif sont situés en zone « Europe hors France ».

La France ne dispose de capacité de fabrication de principe actif que pour 20 % des 20 produits critiques. Toutefois des capacités européennes sont disponibles dans la quasi-totalité des cas.

Asie et reste du monde occupent une part largement dominante de la fabrication de principe actif sur 25 % de ces produits.

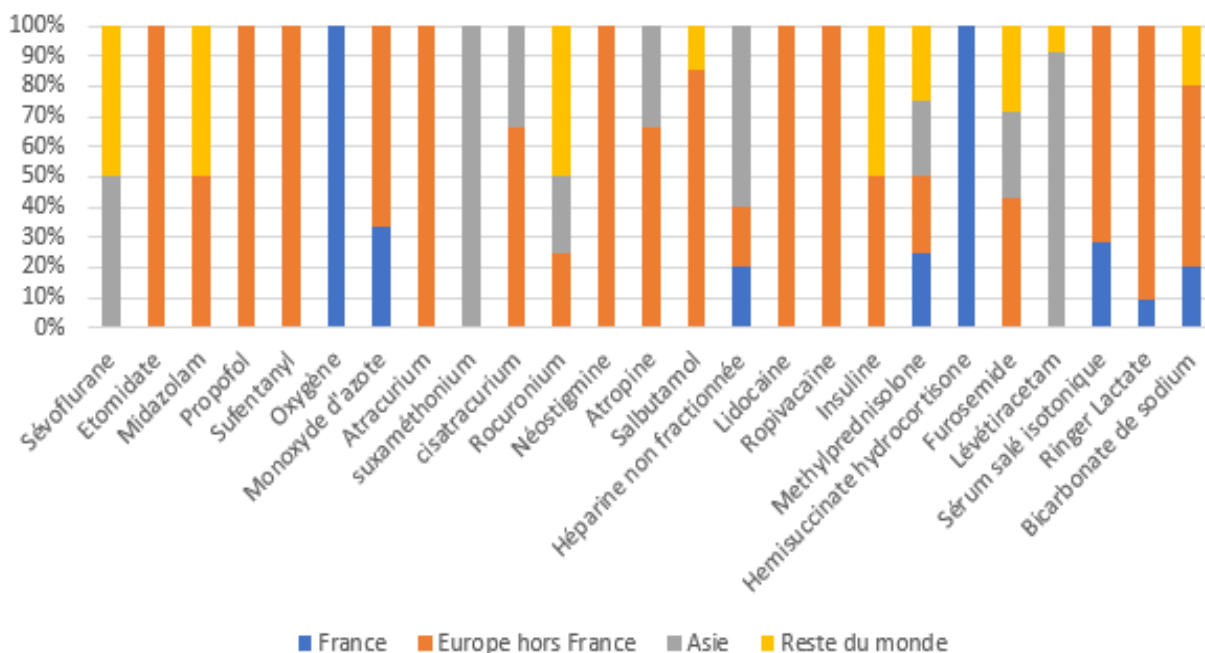
3.2 Localisation des sites de fabrication de principes actifs pour les médicaments critiques identifiés en anesthésie réanimation



Source : Mission d'après données ANSM

NB : il peut exister plusieurs sites sources de principes actifs pour un même produit; le nombre de sites est donc plus élevé que le nombre de produits (97 sites pour 25 produits).

Pourcentage de sites de fabrication de principes actifs par situation géographique- produits critiques d'anesthésie-réanimation exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM

Lecture : pour le sévoflurane, la moitié des sites de fabrication de principe actif sont situés en Asie, l'autre moitié dans la zone « Reste du monde ».

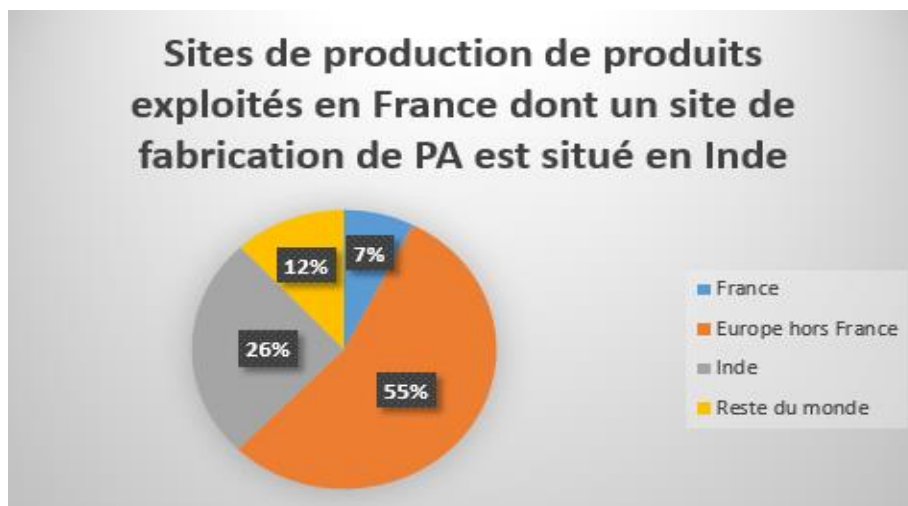
La France ne dispose de capacité de fabrication de principe actif que pour un tiers des 25 produits critiques identifiés. Toutefois des capacités européennes sont disponibles pour 80 % des produits.

Asie et reste du monde occupent une part dominante de la fabrication de PA sur un quart de ces produits.

4 Sites de production des MITM exploités en France, dont une source au moins de principes actifs se situe en Inde

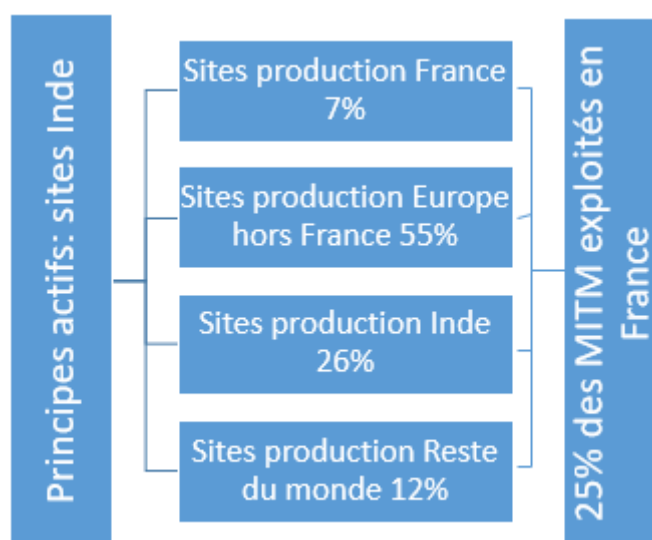
Un quart des MITM commercialisés en France ont un site de fabrication de principe actif situé en Inde (ce site n'étant pas forcément exclusif).

On cherche où se situent les sites de production des MITM avec une source de principe actif située en Inde.



Source : Mission d'après données ANSM

Pour un quart des produits considérés, il existe également un site de production situé en Inde.



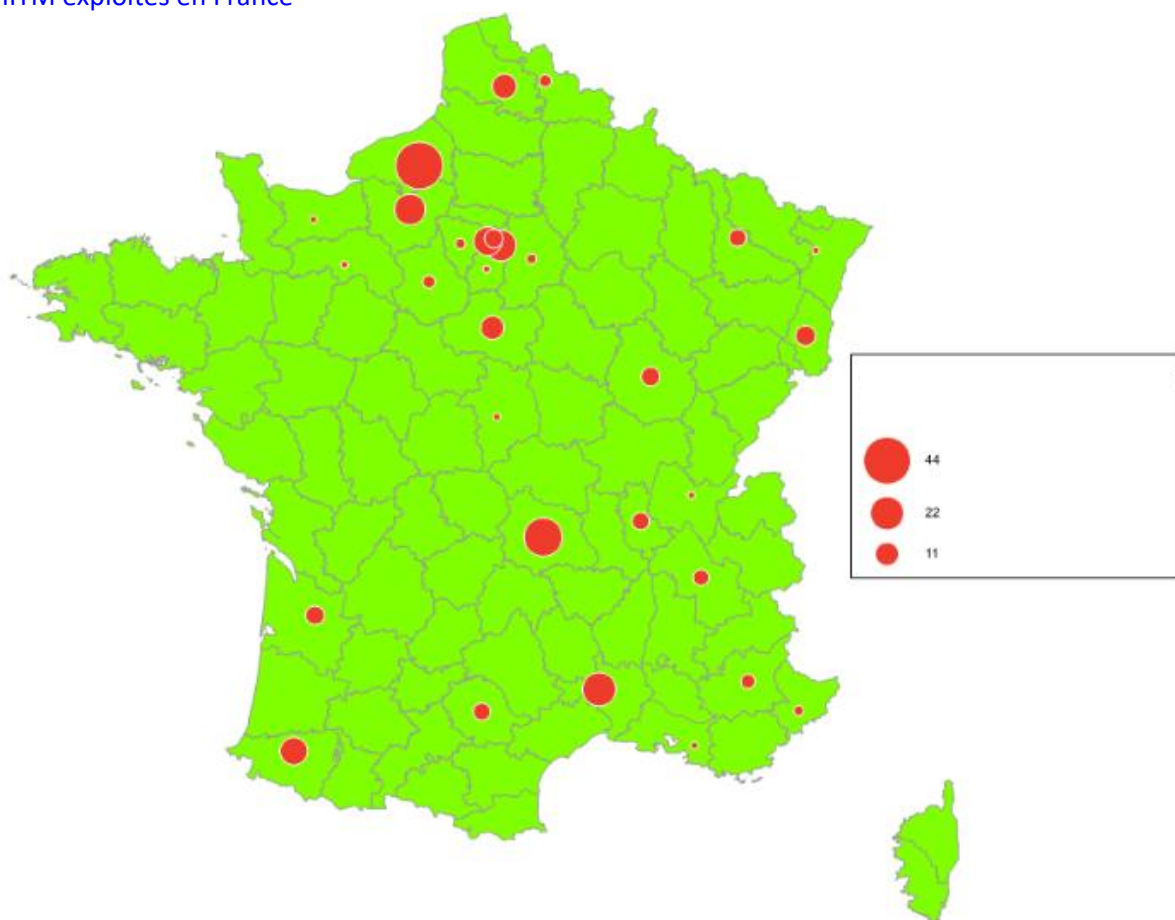
5 MITM exploités en France dont des sites de fabrication de principes actifs et de production sont situés sur le territoire métropolitain

5.1 MITM exploités en France dont un site de fabrication de principes actifs est situé sur le territoire métropolitain

Certains MITM commercialisés en France ont un site de fabrication de principes actifs situé sur le territoire national (non forcément exclusif).

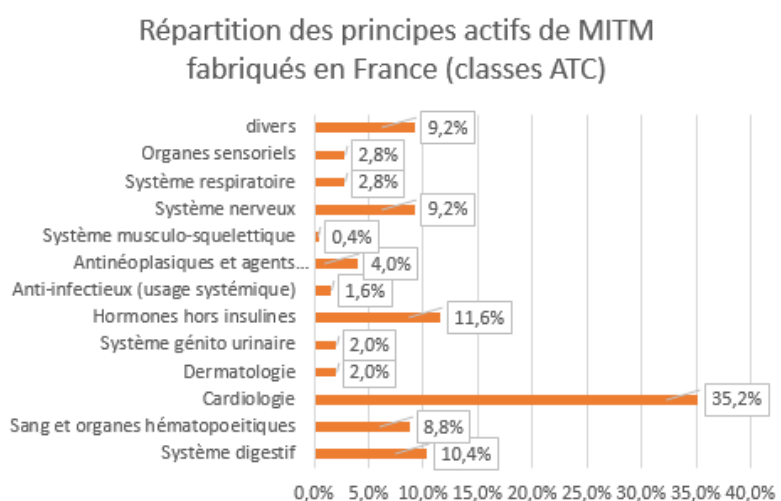
La carte ci-dessous répertorie le nombre de MITM concerné et la localisation départementale du site de fabrication de principe actif. Elle représente le nombre de MITM dont le principe actif est fabriqué sur le territoire métropolitain et non un nombre de sites de fabrication distincts.

Carte 5 : Localisation (territoire métropolitain) des sites de fabrication de principe actif des MITM exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM

Les principes actifs fabriqués en France sont répartis comme suit, par classe ATC.



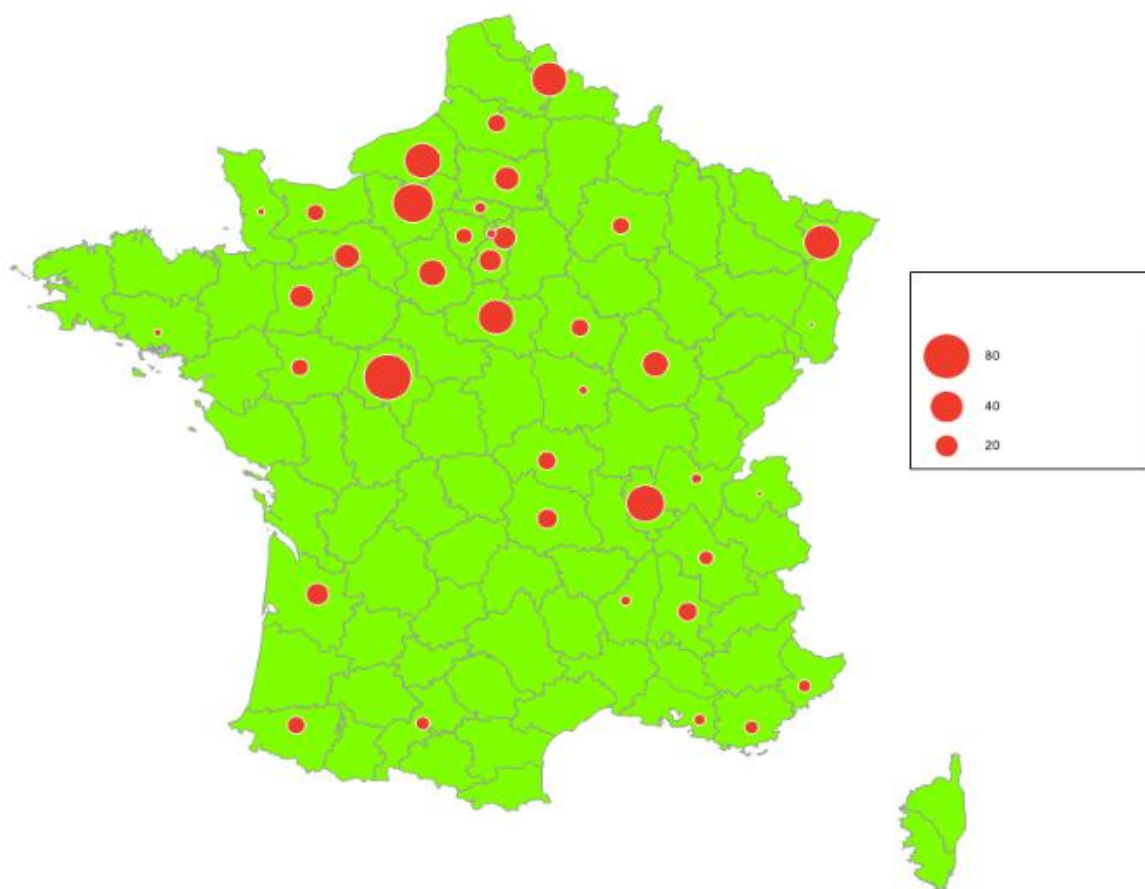
Source : Mission d'après données ANSM

5.2 MITM exploités en France dont un site de production est situé sur le territoire métropolitain

Certains MITM commercialisés en France ont un site de production situé sur le territoire national (non forcément exclusif).

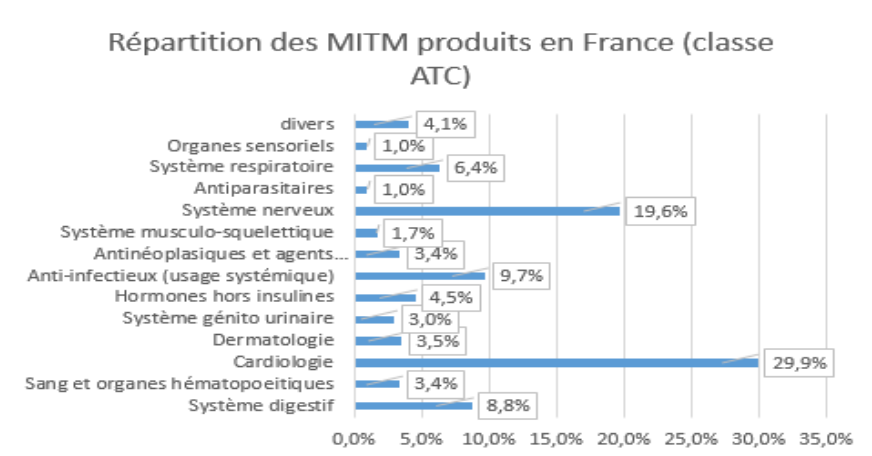
La carte ci-dessous répertorie le nombre de MITM concerné et la localisation départementale du site de production. Elle représente le nombre de MITM produits sur le territoire métropolitain et non un nombre de sites de production distincts.

Carte 6 : Localisation (territoire métropolitain) des sites de production des MITM exploités en France



Source : Mission d'après données ANSM

Les MITM produits en France sont répartis comme suit, par classe ATC.



Source : Mission d'après données ANSM

ANNEXE 3 : Outils de déclaration des ruptures ou risques de rupture

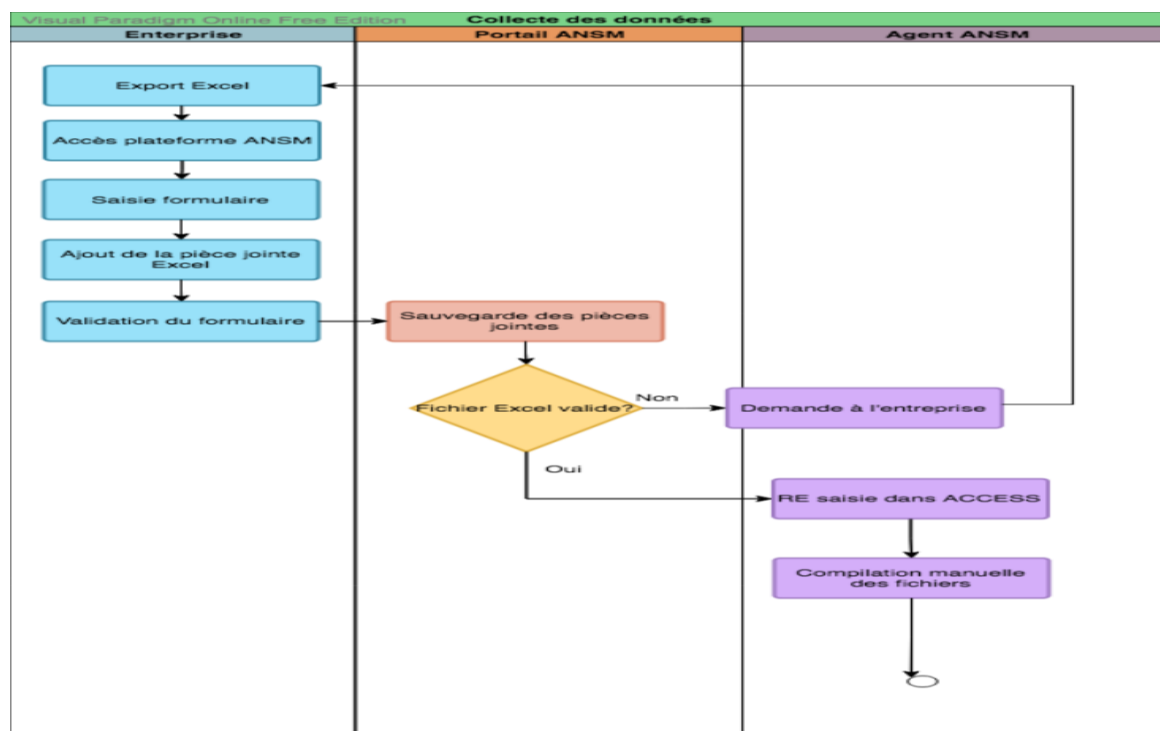
Avec la collaboration de Denis ABRAHAM¹¹³, et Anthony COTINHO¹¹⁴

1 Numérisation du processus de recueil

● Introduction

Depuis la remise du rapport Biot, qui signalait le caractère peu fiable et peu exploitable des informations transmises par les entreprises à l'ANSM, un certain nombre d'actions ont été lancées qui se traduisent aujourd'hui par de nouveaux outils. Certains permettent la saisie d'informations de tensions ou ruptures (déclarations), d'autres sont des outils d'information ; enfin, les acteurs disposant de stocks disposent de leurs propres logiciels. On notera que les outils concernant les tensions et les ruptures sont spécifiques aux médicaments, tandis que les outils de gestion de stocks sont généralement communs aux deux types de produits, médicaments et DM.

Le schéma global du processus porté par l'ANSM est représenté ci-après :



¹¹³ Directeur Développement économique et Innovation, IMT Grand Est, Ditecteur Innov'Autonomie

¹¹⁴ Chargé de Mission Système d'Information, Innov'Autonomie

- Inventaire des outils

Ce processus s'appuie sur divers outils mobilisés par l'ANSM, présentés ci-après. Sont recensées également les applications extérieures à l'ANSM et potentiellement contributives d'un système d'information global de maîtrise des pénuries et ruptures.

- Trustmed est une plateforme lancée par l'ANSM dédiée à la déclaration des ruptures ou risques de ruptures de stocks des MITM¹¹⁵. Cette déclaration en ligne remplace le formulaire de déclaration utilisé jusqu'à présent pour les échanges avec les industriels. L'application permet en principe de standardiser et fiabiliser l'information et de la centraliser dans les bases de données de l'ANSM pour un traitement systématique et rapide des situations de ruptures de stock.

Concernant les dispositifs médicaux, l'ANSM expérimente actuellement un processus de déclaration de même nature mais sur une base volontaire. Le formulaire de déclaration est saisi par l'ANSM qui extrait certaines données ciblées et les met en ligne sur son site. Ces informations sont le cas échéant accompagnées d'une information complémentaire ou de recommandations de l'ANSM.

- TrackStock a été développée par le Leem, le GEMME et le LEMI et déployé dans le cadre du plan d'action « Ruptures » du Leem de 2019. La plateforme est gérée par un tiers de confiance. Les laboratoires y rentrent les informations de tension ou de rupture (données de stocks disponibles, évolution de la demande) de MITM disposant d'alternatives commercialisées ; la plateforme assure l'agrégation des données inter-laboratoires et les met à la disposition exclusive des autorités publiques, dont l'ANSM. L'outil permet également la réalisation de tableaux périodiques de suivi et d'évolution des niveaux de stocks consolidés. La Mission observe certaines réserves de la part de l'ANSM dans l'utilisation de cet outil : selon l'ANSM, les informations consolidées ne sont pas aussi rapidement disponibles que par des recherches manuelles et des appels téléphoniques. L'ANSM semble réticente à l'exploitation de données statistiques de l'outil, et ne semble pas envisager l'extension de son utilisation (DM, sites de production intermédiaires), bien que techniquement réalisable.

¹¹⁵ Les définitions s'appliquant aux ruptures et risques de rupture telles que données dans l'outil de télédéclaration sont les suivantes :

- « Quand télédéclarer avec l'item "rupture" ?

Situations dans lesquelles le laboratoire ne dispose plus de stock ou d'un stock très limité réservé à une distribution d'urgence.

- « Quand télédéclarer avec l'item "risque de rupture" ?

Situations dans lesquelles il est anticipé que le niveau de stock ne pourra pas répondre aux besoins habituels du marché (augmentation de la demande, approvisionnements insuffisants, retardés, arrêt de production, difficultés de production...).

- DP-Ruptures est un logiciel développé par l'Ordre des Pharmaciens, expérimenté depuis 2013 et aujourd'hui implanté dans environ 20 000 officines en France. Ce logiciel permet aux pharmaciens d'officine et de pharmacie à usage intérieur (PUI) de signaler les ruptures d'approvisionnement par l'intermédiaire de leur logiciel métier (uniquement pour les officinaux) ou en mode web service (accès au DP via un site Internet sécurisé) au laboratoire exploitant concerné (au pharmacien responsable du laboratoire exploitant) et à l'ANSM. En retour de leur déclaration, les déclarants ont accès aux informations prévues par les textes (décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain) : date de retour prévue, médicaments alternatifs...
- L'ANSM utilise également en propre d'un certain nombre de fichiers résultant de saisies de formulaires envoyés par les entreprises, d'extractions des outils précédents ou de bases de données nationales, sous formes de fichiers Excel réalisés en tant que de besoin, à partir notamment des EDL et des PGP imposés par la réglementation.
- Les centrales d'achat, les groupements hospitaliers, disposent également d'un certain nombre d'outils de gestion et de suivi de stocks, qui contribuent ou pourraient contribuer au traçage des stocks et des flux. On évoquera ici à titre d'illustration : HERMES Rupture d'UniHA, destiné au suivi des ruptures de ses adhérents ; l'outil SAP de gestion des approvisionnements des établissements de l'APHP au travers de l'AGEPS ; HOSPISTOCK, plateforme utilisable par une diversité d'acteurs de l'écosystème dans une logique intégrative.
 - HERMES Rupture vise à améliorer la transmission et la lisibilité de l'information concernant les ruptures. Ceci s'obtient par l'envoi de notifications personnalisées, l'harmonisation et fiabilisation des données relatives aux ruptures (Périmètre UniHA)
Des choix sont opérés concernant la périodicité de réception des notifications par l'adhérent d'UniHA, mais l'information est mise à jour et disponible au fil de l'eau (actuellement mise à jour hebdomadaire). Chaque utilisateur dispose d'un accès direct aux documents communiqués en lien avec la rupture (ODP, FT, courriers FRS...)
Un support unique recense les ruptures actives et les propositions de substitutions chaque fois que possible toutes coordinations confondues
 - SAP est un ERP disposant d'un module de gestion de stocks utilisés par un nombre important d'entreprises, ainsi que par l'APHP. Ce système permet la gestion de tous types de produits : médicaments, DM, autres produits et services. Les échanges conduits avec les services utilisateurs mettent en évidence que la présence de tels outils ne conduit pas automatiquement à une maîtrise de la qualité des approvisionnements : la notion de « consommation » des produits est une convention, qui peut s'assortir de la constitution de stocks locaux qui deviennent invisibles dans l'outil. L'élaboration de données de tension et de rupture reste une activité sensible, à la main de services centraux. Ainsi, la transmission vers l'ANSM de ce type de données ne résulte pas d'automatismes qui seraient basées sur des données de gestion opérationnelle. Des règles de gestion existent très vraisemblablement, mais elles ne sont pas partagées – ce qui justifie, entre autres motifs, la proposition de l'ANSM de sanctionner des déclarations tardives de tensions ou ruptures.

- HOSPISTOCK, est une solution métier de partage d'informations sur les difficultés d'approvisionnement développé par l'éditeur MaPUI. Cette plateforme s'adresse aux industriels pharmaceutiques, aux coordonnateurs de Groupements d'Achats privés ou publics et à leurs PUI adhérentes. Les industriels peuvent publier ou mettre à jour sur cette plateforme des informations relatives à leurs difficultés d'approvisionnement (tension d'approvisionnement, rupture de stock, contingentement, péremption courte, arrêt de commercialisation) sous un format standardisé. Ces publications peuvent s'accompagner de propositions d'alternatives thérapeutiques et de documentations techniques.

Les groupements d'achats (GA) et leurs PUI adhérentes accèdent aux informations via un tableau de bord partagé, synchronisé et adapté à leurs livrets thérapeutiques et à leurs marchés. Chaque modification d'une publication par l'industriel conduit à une mise à jour automatique sur l'ensemble des tableaux de bord permettant un suivi en temps réel. Des outils de monitoring des stocks sont proposés aux pharmaciens pour un suivi optimisé. Ce fonctionnement permet aux GA et aux PUI d'abandonner leur travail de resynthèse des informations au format Excel pour se concentrer sur la gestion des difficultés d'approvisionnement. En retour, les industriels sont informés de la date de lecture des publications et des alternatives sélectionnées par les PUI, leur permettant d'améliorer le suivi et la communication des informations auprès de leurs clients.

2 Ressources mobilisées

Au cours du processus de collecte et d'exploitation des données, beaucoup d'étapes à faible valeur ajoutée mobilisent des ressources, tant du côté des entreprises que du côté de l'ANSM. Les étapes de ressaisie et de compilation, sont longues et fastidieuses.

L'augmentation des ressources mobilisées est proportionnelle au nombre de stocks suivis. Ainsi, le suivi de l'ensemble des médicaments, même en se limitant aux MITM, *a fortiori* des DM est impossible. C'est ce qui justifie un suivi actuel des stocks limité aux produits en rupture.

Dans l'état, aucune évolution n'est possible, ni du côté de l'ANSM, ni du côté des déclarants qui ne disposent pas d'API pour envoyer/récupérer les données.

- Données collectées
 - Sources des données

Comme évoqué *supra*, les sources de données sont très disparates : laboratoires, pharmacies, groupements hospitaliers... et il existe autant d'outils de gestion de stock que d'acteurs. Bien que l'ANSM ait mis en place un portail permettant de simplifier la déclaration en ligne avec une volonté de standardiser les données collectées, la situation actuelle est perfectible. En effet, les acteurs sont contraints de retravailler les exportations de leurs outils pour qu'elles correspondent à la demande de l'ANSM.

- Format et transmission des données

Jusqu'à très récemment, il n'existait aucun standard pour l'envoi des données auprès de l'ANSM mis à part un formulaire. L'ANSM a travaillé pour faciliter la transmission des données au travers d'une plateforme de télédéclaration et tenté d'uniformiser les données récoltées au travers d'une trame Excel à remplir.

Les solutions mises en place sont perfectibles, notamment pour les raisons suivantes :

- L'utilisation d'une plateforme de télédéclaration ne permet pas l'envoi automatisé des données
- Les données sont reçues avec un délai non maîtrisé,
- L'utilisation d'une trame Excel ne permet pas l'agilité nécessaire pour prendre en compte l'évolution des données à collecter, notamment dans les perspectives européennes annoncées,
- L'intégration dans le SI des données envoyées dans le fichier Excel s'effectue par le biais d'une saisie manuelle.

○ Intégrité des données

Les différents échanges ont montré qu'il n'existe pas de vision partagée « Système d'Information (SI) » à proprement parler au sein de l'ANSM.

Avec le processus actuel (saisie par formulaire HTML pièces jointes sous format Excel, validation manuelle et saisie dans Access), l'intégrité des données exploitées pour la gestion des ruptures n'est pas garantie. En effet, les étapes ci-dessous font intervenir un facteur humain avec tous les risques d'erreur possible.

Du côté de l'entreprise, ce processus nécessite par ailleurs une adaptation de l'export des données pour correspondre à la trame Excel de l'ANSM.

○ Modélisation des données

Les échanges avec l'ANSM indiquent que l'organisation des données ne fait pas l'objet d'une modélisation reflétant leurs relations et facilitant les requêtes dans des outils numériques. Il apparaît de ce fait que :

- Certains rapprochements doivent se faire obligatoirement manuellement, par exemple codification ATC et CIS ;
- Il est impossible de prendre en compte la chaîne de fournisseurs (niveau 1/2/3...), même pour ceux qui sont documentés dans les déclarations ;
- Il est impossible de faire une gestion systématique de risque au-delà des unités de production libérant les produits.

● Interopérabilité

La conception des outils existants ne permet pas l'interopérabilité avec d'autres systèmes d'information ou d'autres outils. Il n'existe aucun point d'entrée permettant de s'interfacer au système.

3 Compétences informatiques

- Au cours des différents échanges avec l'ANSM, il est apparu que la connaissance technique du SI était limitée, concentrée sur quelques personnes, et ne s'inscrivait pas dans les priorités du management. Il n'a pas été possible d'identifier des éléments de documentation informatique, technique (architecture, MPD, MCD...) ou fonctionnelle au sein de l'agence pour approfondir la présente analyse.
- La conception et la mise en place d'un système d'information performant, interopérable, sécurisé et évolutif, nécessite des ressources techniques, aujourd'hui limitées au sein de l'agence. Le budget informatique est sans doute contraint : mais le financement par le Leem de l'outil TrackStock, mis à disposition de l'ANSM, n'a pas été suivi d'une appropriation par l'agence. Le recours à un prestataire extérieur nécessite un budget, mais aussi *a minima* des ressources internes d'expression des besoins.

4 Axes d'améliorations

- Application Programming Interface- API

Une API permettrait à toute application tierce de communiquer de manière sécurisée avec le système d'information de l'ANSM. La mise en place d'une API serait utile pour éliminer l'intervention humaine dans le processus de collecte des données, permettant de réduire le risque d'erreur lié à ces interventions.

De plus, la mise en place d'une API permettrait :

- De libérer des ressources en supprimant les tâches longues fastidieuses,
- D'automatiser le processus d'envoi des informations,
- D'augmenter le nombre d'informations envoyées et donc le nombre de stocks suivis.

- Contrôles automatisés

Il est souhaitable que le processus de collecte des informations intègre des contrôles automatiques sur l'intégrité des données. La mise en place de ces contrôles élimine l'intervention humaine dans le processus de collecte des données et par conséquent élimine le risque d'erreur lié à ces interventions.

De plus, la mise en place de ces contrôles permet :

- de garantir l'intégrité des données dans le SI,
- de libérer des ressources en supprimant les tâches longues fastidieuses,
- d'augmenter le nombre d'informations envoyées et donc le nombre de stocks suivis.

- Utilisation d'outils d'analyse de statistiques

Il serait souhaitable de remplacer la compilation actuelle des fichiers Excel par de véritables outils statistiques en mesure d'interagir avec les autres outils du système d'information.

Les outils d'analyse et de statistiques outils permettront :

- D'obtenir les informations plus rapidement,
- D'avoir une souplesse sur les requêtes effectuées.

ANNEXE 4 : Parangonnage des solutions mises en œuvre pour traiter les problèmes de vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé

Le marché du médicament est mondial. Depuis 2019, les entreprises du Leem réalisent plus de 50 % de leurs ventes à l'export (36 % en 2000, 46 % en 2010). La tendance est identique pour les dispositifs médicaux, même si les proportions sont moindres (30 % du chiffre d'affaires 2019 des entreprises du SNITEM exporté), peut-être du fait de la jeunesse et de la petite taille de bon nombre des entreprises concernées. En 2020, le chiffre d'affaires de chacun des 9 plus gros laboratoires pharmaceutiques mondiaux dépassait la totalité du seul marché français.

Ainsi, même si la France continue à compter dans le monde de la santé, elle n'est qu'un des éléments pris en compte dans les décisions des industriels du secteur. Sa formation, sa recherche académique, ses laboratoires, ses usines, ses hôpitaux doivent continuer à se développer, mais cela n'inversera pas la tendance et leur poids relatif ne cessera de diminuer.

Un des objectifs de la réglementation est d'aligner l'intérêt des entreprises avec l'intérêt général, dans ses diverses acceptions.

Du fait de la dimension mondiale du marché des produits de santé, toute contrainte réglementaire spécifiquement nationale défavorise les entreprises opérant majoritairement en France, par rapport à leurs concurrentes. Pour les entreprises qui opèrent majoritairement hors de France, il s'agira d'une contrainte qu'elle absorbera aussi longtemps qu'elle l'estimera compatible avec ses intérêts ; au-delà, elle abandonnera le marché français.

Grâce au relais des conseillers sociaux auprès des ambassadeurs, la Mission a pu comparer la situation en France avec celle de l'Allemagne, de l'Espagne, des Etats-Unis, de l'Italie et du Royaume-Uni.

La formation de listes de médicaments critiques a déjà été rapportée en annexe 1.

- Obligations de stockage
 - Concernant les obligations de stockage (autres que les stocks stratégiques nationaux) en Allemagne :
 - Les pharmaciens (resp. grossistes) allemands sont tenus de détenir en permanence un stock d'une (resp. deux) semaine de consommation.
 - Depuis le 1 avril 2020, pour réduire les risques de pénurie, le gouvernement fédéral peut imposer aux laboratoires comme aux grossistes de constituer des stocks de précaution pour certains produits. Cette clause n'a pas encore été utilisée à ce jour.
 - Le 3 juin 2020, dans le contexte de la pandémie de Covid-19 et pour être prêt face à d'éventuelles futures crises sanitaires, le gouvernement fédéral a décidé de créer une réserve nationale de protection sanitaire (Nationale Reserve Gesundheitsschutz – NRGS). Formée au départ d'équipements de protection, cette réserve sera enrichie d'autres fournitures par la suite ;

- Depuis le 31 octobre 2020, pour faire face à la pandémie, les hôpitaux allemands sont tenus de détenir en permanence un stock de trois semaines de consommation de certains médicaments utilisés dans les unités de soins intensifs (14 principes actifs listés).
- Politiques industrielles dans la santé
 - Aux **Etats-Unis**, le décret présidentiel américain demandant la liste des médicaments critiques était sans ambiguïté destiné à assurer que ces éléments critiques seraient fabriqués sur le territoire des Etats-Unis. Cette impulsion a été poursuivie par la nouvelle administration. Le rapport de la Maison blanche sur la « Supply chain resiliency »¹¹⁶ publié en juin 2021 en application du décret présidentiel 14017 a émis les recommandations suivantes pour ce qui est des produits de santé :
 1. Constituer un consortium d'expert regroupant le public, le privé non lucratif et le privé lucratif pour aider et conseiller (aspects règlementaires et financiers) les industriels qui souhaitent développer des capacités de production locales. Incidemment, ce consortium sera chargé de mettre à jour la liste des 50 à 100 médicaments les plus critiques sur lesquels agir en priorité.
 2. Subventionner les investissements de production d'ampoules stériles injectables, s'engager sur des volumes d'achat et revoir au besoin les modèles de remboursement.
 3. Subventionner les développements et l'usage de nouveaux moyens de production.
 4. Subventionner les industriels qui investissent dans les Systèmes Qualité.
 5. Améliorer la collecte et le traitement des données sur la chaîne d'approvisionnement et augmenter les pouvoirs de la FDA pour les recueillir.
 6. Déterminer les besoins de stocks stratégiques de médicaments ou de composants ; constituer ces stocks, en recourant aux fournisseurs quand c'est pertinent.
 7. Harmoniser les analyses et les réponses aux risques d'approvisionnement avec les états partenaires. Exemple : constituer une base de données commune des fournisseurs de principes actifs.

Ces points (2, 3, 4, 5) reprennent très largement les analyses faites antérieurement par la FDA sur les causes des pénuries, faisant notamment ressortir la Qualité comme cause principale et montrant l'absence de corrélation entre pénurie et production en dehors des Etats-Unis.

- En **Allemagne**, en 2017, le BfArM a créé un bureau de l'innovation pour soutenir le développement des produits et leur accès au marché des petites entreprises innovantes, notamment dans le domaine de la santé numérique. Ces soutiens prennent la forme de familiarisation avec la réglementation, d'instructions accélérées et, avec la crise, de subventions pour les innovations aidant à lutter contre le Covid 19.

Le 21 novembre 2019, le ministre fédéral de la Santé, Jens SPAHN (CDU) avait annoncé qu'il souhaitait « *trouver des solutions au niveau international pour que les médicaments soient à nouveau produits en Europe* » afin de combattre les pénuries de médicaments. A l'occasion de la présidence allemande du conseil de l'Union Européenne (juillet → décembre 2020), le Conseil consultatif pour l'évaluation de la situation de l'approvisionnement en médicaments à usage humain a dressé une liste de 22 principes actifs particulièrement importants qui devraient être produits dans l'UE, en se référant : (i) aux premiers secours, (ii) aux blocs opératoires et (iii) aux soins de réanimation.

¹¹⁶ <https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2021/06/100-day-supply-chain-review-report.pdf>

- L'**Espagne** travaille à un Plan stratégique de l'industrie pharmaceutique, qui devrait être approuvé au 1er semestre 2022. Le « renforcement d'une chaîne de production et de distribution robuste et résiliente capable de surmonter les crises et contribuer aux besoins de l'Union Européenne » est un des objectifs affichés par ce plan.
- En **Italie**, la relocalisation de la production pharmaceutique est au cœur du projet porté par les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique dans le cadre du Plan National de Reprise et de Résilience (PNRR). Ce projet veut sortir l'Italie et l'Europe de la dépendance vis-à-vis de la Chine et de l'Inde, en tendant de plus en plus vers l'autosuffisance et vers une autonomie stratégique du système de santé.
- Au **Royaume-Uni**, en novembre 2020, le Premier ministre a annoncé la mise en place du Medicines and Diagnostic Manufacturing Transformation Fund, doté d'une enveloppe initiale de 20M£ pour soutenir des projets de relocalisation de production de médicaments et d'équipements de diagnostics sur le territoire britannique. Un appel à projet¹¹⁷ a été ouvert entre avril et juin 2021 pour permettre aux entreprises pharmaceutiques de bénéficier de financements dans ce cadre.

En parallèle, durant la crise, tous les gouvernements sont intervenus pour subventionner les investissements nationaux en capacités de production des produits faisant défaut dans la lutte contre le Covid 19.

- Politique en matière de systèmes d'informations

L'Espagne semble mettre un accent particulier sur la disponibilité d'informations anticipées relativement à une liste de médicaments essentiels, en développant des outils spécifiques en lien avec les acteurs économiques concernés :

- Actions de l'AEMPS (Agence espagnole des médicaments et produits de santé) : Mesures en préparation

Consolidation des notifications reçues du Réseau sentinelle des services de pharmacie hospitalière, en les intégrant dans le système de notification AEMPS, l'application LABOFAR, pour détecter au plus vite d'éventuels problèmes d'approvisionnement. À travers de ce réseau, des notifications sont reçues d'un échantillon représentatif d'hôpitaux dans toute l'Espagne, qui devrait s'accroître dans les prochains mois.

Intégration, dans les systèmes de prescription des communautés autonomes, des informations du Centre d'Information du Médicament (CIMA) sur problèmes d'approvisionnement et leurs solutions. À la date de publication de ce rapport, six communautés avaient intégré ces informations. L'AEMPS travaille avec les autres régions pour les inclure dans le système, qui offre des informations à jour et évite les déplacements inutiles de patients vers les pharmacies pour se procurer des médicaments qui ne seraient pas disponibles.

Collaboration avec les distributeurs de médicaments, pour détecter les défaillances dans la chaîne d'approvisionnement, avant que le médicament soit indisponible en pharmacie. En collaboration avec la Fédération des Distributeurs Pharmaceutiques (FEDIFAR), L'AEMPS a mis en place un projet pilote pour analyser les commandes passées et les livraisons reçues, dans le but de détecter

¹¹⁷<https://www.gov.uk/government/publications/medicines-and-diagnostics-manufacturing-transformation-fund>

les écarts et les carences dans les expéditions. Ce projet pilote a inclus 31 présentations et 5 sociétés qui couvrent près de 50 % de la distribution en Espagne. Il est prévu d'étendre la participation avec un plus grand nombre de sociétés de distribution de médicaments.

SIGLES UTILISÉS

| | |
|---------|--|
| AAP | Appel à Projet |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Agence espagnole des médicaments et des produits de santé |
| AFSSAPS | l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (aujourd'hui ANSM) |
| AGEPS | Agence Générale des Equipements et Produits de santé |
| AIS | Agence de l'Innovation en Santé |
| AMI | Appel à Manifestation d'Intérêt |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| AP-HP | Assistance Publique -Hôpitaux de Paris |
| API | Active Pharmaceutical Ingredient (principe actif d'un médicament) ou Application Programming Interface |
| ARS | Agence Régionale de Santé |
| ATC | Anatomique, Thérapeutique et Chimique |
| BARDA | Biomedical Advanced Research & Development Authority |
| BITD | Base Industrielle et Technologique de Défense |
| BITS | Base Industrielle et Technologique de Santé |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BPF | Bonnes Pratiques de Fabrication |
| CEPS | Comité Economique des Produits de Santé |
| CGE | Conseil Général de l'Economie |
| CHU | Centre Hospitalier Universitaire |
| CIS | Code Identifiant de Spécialité |
| CSF | Comité Stratégique de Filière |
| CSIS | Conseil Stratégique des Industries de Santé |
| CSP | Code de la Santé Publique |
| DG Grow | Direction Générale du marché intérieur, de l'industrie, de l'entrepreneuriat et des PME |
| DGE | Direction Générale des Entreprises |
| DGOS | Direction Générale de l'Offre de Soins |
| DGS | Direction Générale de la Santé |
| DM | Dispositif Médical |
| DMDIV | Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro |
| EDL | Etat Des Lieux |
| EMA | European Medicines Agency (agence européenne du médicament) |
| ERP | Enterprise Resource Planning (progiciel de gestion intégré des ressources de l'entreprise) |
| EUMSD | European Union Medicine Supply Database (base de données européenne d'approvisionnement en médicaments) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GEMME | Générique MEme MEdicament |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HERA | Health Emergency preparedness and Response Authority |
| ICH | International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain |

| | |
|--------|--|
| IGAS | Inspection Générale des Affaires Sociales |
| INCa | Institut National du Cancer |
| ITS | Industries et Technologies de Santé |
| LEMI | LEs laboratoires des Médicaments d'Importation parallèle (syndicat professionnel) |
| LFB | Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies |
| LFSS | Loi de Financement de la Sécurité Sociale |
| MACF | Mécanisme d'Ajustement Carbone aux Frontières |
| MDR | Medical Device Regulation, directive 2107/745 |
| MEFR | Ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance |
| MESR | Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche |
| MITM | Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur |
| MSS | Ministère des Solidarités et de la Santé |
| NRBC | Nucléaire, Radiologique, Bactériologique et Chimique |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| ONDAM | Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie |
| PA | Principe Actif |
| PACMP | Post approval change management protocol, protocole de gestion d'autorisation des modifications post autorisation initiale |
| PCA | Pharmacie Centrale des Armées |
| PCR | Polymerase Chain Reaction, réaction en chaîne par polymérase |
| PFUE | Présidence Française de l'Union Européenne |
| PGP | Plan de Gestion des Pénuries |
| PIA | Projet d'Investissement d'Avenir |
| PIIEC | Projet Important d'Intérêt Européen Commun |
| PLFSS | Projet de Loi de Finances pour la Sécurité Sociale |
| PPTA | Plasma Protein Therapeutics association |
| PSM | Poste Sanitaire Mobile |
| PUI | Pharmacie à Usage Intérieur |
| RESAH | RESeau des Acheteurs Hospitaliers |
| SGAE | Secrétariat Général des Affaires Européennes |
| SGDSN | Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale |
| SNITEM | Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales (syndicat professionnel) |
| SPF | Santé Publique France |
| SQL | Structured Query Language, langage de requête structuré |
| UE | Union Européenne |
| UniHA | Union des Hôpitaux pour les Achats |

DOCUMENTS CONSULTÉS

Notes et Rapports officiels

L'AGEPS - Etablissement pharmaceutique des Hôpitaux de Paris (EP-HP), les préparations hospitalières et la réponse aux besoins non couverts par l'industrie pharmaceutique, IGAS, 2015, M. Dahan, B. Roehrich

Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments, PIPAME, 2017

Industrie du futur - enjeux et perspectives pour la filière industries et technologies de santé, PIPAME, 2019

RAPPORT D'INFORMATION FAIT au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, Par M. Yves DAUDIGNY, Président et M. Jean-Pierre DECOOL, Rapporteur, Sénat, 2018

RAPPORT « Indisponibilité des médicaments », Académie nationale de Pharmacie, 2018

REFLEXIONS STRATEGIQUES SUR LA POLITIQUE INDUSTRIELLE EN MATIERE DE DISPOSITIFS MEDICAUX, R. Picard, CGE, 2019

RAPPORT AU PREMIER MINISTRE MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS, Jacques Biot, Amine Benhabib, pharmacien, Xavier Ploquin, ingénieur des Mines, 2020

PRODUITS VITAUX ET SECTEURS STRATÉGIQUES : COMMENT GARANTIR NOTRE INDÉPENDANCE? HCP Note d'ouverture n° 2 - 18 décembre 2020

Plans d'actions

7è CSIS, avril 2016

8è CSIS, juillet 2018

LUTTER CONTRE LES PÉNURIES ET AMÉLIORER LA DISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE Feuille de route 2019-2022, MSS

9è CSIS, juin 2021

Sources académiques

Stratégies d'internationalisation dans la pharmacie, Jean-Luc CAYSSIALS, Martial RANVIER, Direction des Enquêtes et Statistiques sectorielles, Bulletin de la Banque de France, 2016

370 firmes multinationales au cœur de la pharmacie en France, INSEE première, mai 2016

Échanges commerciaux des produits et équipements de protection médicale; Quels enseignements de la pandémie de COVID-19 ? Raphaël Chiappini (LAREFI, Université de Bordeaux) et Sarah Guillou (Sciences Po-OFCE), OFCE, policy brief, oct 2020

Vulnérabilité des approvisionnements français et européens Christophe BONNEAU, Mounira NAKAA, Trésor-éco, déc 2020

Rapport de l'académie nationale de pharmacie : « Indisponibilité des médicaments », adopté le 20 juin 2018

Sources LEEM, G5, SNITEM, consultants

La production Pharmaceutique en France, Roland Berger pour Leem, 2012

« Comment relancer la production pharmaceutique en France ? » Roland Berger pour Leem, 2014

Faire de la France un grand pays des industries de santé, 2017 > 2022, G5

Cartographie de la bioproduction en France, AEC pour Leem, 2017

Repères sur la production pharmaceutique, Leem, 2018

La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI), Mabdesign pour Leem, 2019

La place de la France dans la production de nouveaux médicaments, Leem, 2020

Enseignements du Covid et orientations stratégiques pour l'industrie du médicament en France, Kearney pour Leem, sept 2020

Sécurisation des approvisionnements, Etude réalisée par PwC (Olivier Lluansi et Anna Cohen) pour le G5 Santé, 2021

Baromètre de l'Attractivité de la France, Attractivité : la France dans la course, Juin 2021, EY

Le diagnostic biologique au Coeur de la santé de demain, 15 propositions pour l'avenir, SIDIV

Etude des vulnérabilités d'approvisionnements en APIs pour l'industrie pharmaceutique européenne, rapport final juillet 2021 SICOS, GEMME, Leem

L'effet de la régulation sur les industries de santé et sur la contribution économique du G5 en France, 12 juin 2019, par le BIPE et BDO

Adéquation du marché français de la production de biomédicaments au regard des besoins de production à horizon 5 ans, rendu final 18 mars 2021 par France Biotech et Mabdesign

Union Européenne

Pharmaceutical Strategy for Europe, 2020, Communication de la Commission européenne

ISPE report to EMA : Prevention of Drug Shortages Based on Quality and Manufacturing Issues, final report, 23 december 2014

RAPPORT au Parlement européen sur la pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent ? par Nathalie Colin-Oesterlé, juillet 2020

Etats-Unis

Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions, 2019, US Food & Drug Administration

BUILDING RESILIENT SUPPLY CHAINS, REVITALIZING AMERICAN MANUFACTURING, AND FOSTERING BROAD-BASED GROWTH, 100-Day Reviews under Executive Order 14017, June 2021, by the White House

Canada

Boîte à outils multilatérale Une boîte à outils pour mieux comprendre les interventions aux pénuries de médicaments au Canada et en accroître la transparence, comité directeur multilatéral sur les pénuries de médicaments au Canada, révisé en 2017.