



L'environnement économique de la production de médicaments

Nathalie Coutinet
Centre d'économie
de l'université
Sorbonne
Paris Nord (CEPN),
UMR-CNRS 7234

Les références entre
crochets renvoient
à la Bibliographie
générale p. 52.

Le médicament est un produit particulier régi par de nombreuses réglementations. Ce statut particulier du médicament tient à ses caractéristiques. Indispensable aux traitements, il est utilisé afin d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques¹. À ce titre il est potentiellement dangereux. Pour cette raison, autorisations de mise sur le marché (AMM), bonnes pratiques de fabrication et de distribution encadrent ce marché depuis les années 1960.

Parce qu'il occupe une place centrale dans le processus de soins, des dispositifs de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments et de vaccins ont été élaborés par les pouvoirs publics. En France ces dispositifs s'inscrivent dans le cadre réglementaire européen défini par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil européen instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il est notamment prévu que « le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et

les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné ». À cela s'ajoute l'obligation pour le titulaire d'une AMM de prévenir l'autorité compétente de l'État membre concerné de tout arrêt provisoire ou définitif de mise sur le marché d'un produit de santé [13].

Les évolutions récentes du marché des produits de santé ont poussé les pouvoirs publics à renforcer la législation en se centrant sur la question plus spécifique des ruptures d'approvisionnement des produits de santé. Le décret du 28 septembre 2012 identifie la rupture d'approvisionnement « comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures » [13]. Enfin, le décret du 20 juillet 2016 définit la notion de rupture de stock comme « l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin ».

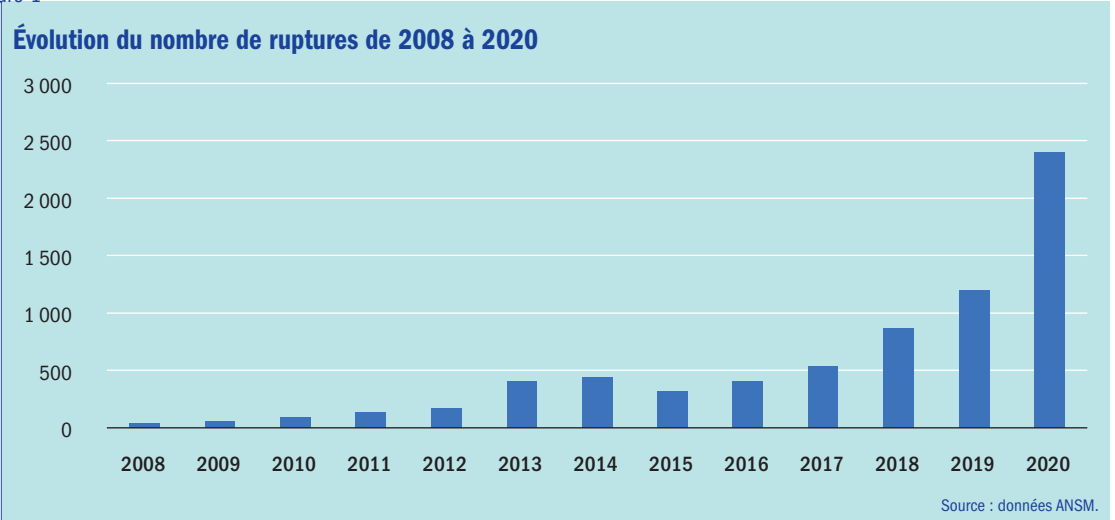
Si les autorités publiques ont progressivement modifié la réglementation et défini la notion de rupture, c'est en raison d'une augmentation particulièrement forte du nombre de cas depuis une quinzaine d'années (figure 1), augmentation telle que les ruptures d'approvisionnement de médicaments constituent une véritable préoccupation de santé publique.

Comme le démontre une enquête réalisée par la Ligue contre le cancer², les pénuries sont susceptibles

1. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union européenne (UE) définissent un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament. » WHO. *Drug Dictionary Enhanced*. Directive européenne 65/65.

2. La Ligue contre le cancer a publié au printemps 2020 une étude intitulée Pénuries de médicaments : une perte de chance pour tous les malades. Focus sur le cancer. https://www.ligue-cancer.net/article/57712_penuries-de-medicaments-une-perde-de-chance-pour-toutes-les-personnes-malades

figure 1



d'impacter la santé des patients. Celles-ci ont en effet conduit 45 % des patients à reporter leur traitement, à le modifier, voire à y renoncer ou à l'arrêter complètement, engendrant des conséquences psychiques et physiques potentiellement graves (augmentation des symptômes dans 14 % des cas, erreurs dans la prise de médicaments de substitution dans 4 % des cas). L'Ordre des pharmaciens rapporte plusieurs incidents dus à des difficultés d'approvisionnement et, par exemple, un décès, en 2020, lié à un surdosage à la suite de l'absence de Belustine® (délivré en boîte de cinq gélules) et de sa substitution par le Cecenu® (délivré en boîte de vingt gélules). Le patient, habitué à son ancien traitement, a pris en une seule fois la totalité des gélules de la boîte.

La notion de rentabilité domine

Si les causes des ruptures d'approvisionnement et de stocks sont nombreuses, elles ont comme caractéristiques communes d'être, dans la très grande majorité des cas, liées à la soif de profits des firmes pharmaceutiques. Délocalisations des usines de production, externalisations de certaines étapes de production à des sous-traitants, recentrage des activités sur les produits les plus rentables, et concentration des acteurs en sont les grands facteurs explicatifs.

Les ruptures d'approvisionnement sont nettement plus fréquentes pour les médicaments génériques que pour les princeps³. Les nouveaux médicaments, les plus innovants et les plus onéreux ne sont que rarement concernés, contrairement aux génériques, molécules anciennes et peu chères. Pour conserver leurs profits malgré les baisses de prix imposées par les régulateurs publics, les laboratoires pharmaceutiques ont délocalisé et externalisé tout ou partie de la production de ces molécules, générant ainsi des ruptures dans les chaînes de fabrication. Ils ont aussi réduit le nombre de sites de fabrication, si bien que, pour certains produits, une ou deux usines approvisionnent le monde entier. C'est le cas par exemple du Priftin® (rifapentine) produit par Sanofi dans une seule usine, ou du médicament générique midazolam, produit en Inde par huit fabricants pour approvisionner le monde entier. Les travaux de Berndt, *et al.* [7] et de Conti et Berndt [11] indiquent que le marché des médicaments génériques aux États-Unis, le plus touché par les pénuries, est fortement concentré : 40 % des médicaments sont produits par un seul fabricant et le nombre médian de fabricants pour un générique est de deux.

Certaines ruptures peuvent également être liées à des stratégies choisies par les firmes comme mesures de rétorsion vis-à-vis des pays dans lesquels les États ont refusé les prix imposés ou ont fait une demande

de licence obligatoire auprès de l'OMC⁴. Enfin, dans quelques cas, ces ruptures sont organisées de façon à faire monter les prix. Selon la *Food and Drug Administration* (FDA), aux États-Unis, 18 % des molécules ayant subi une pénurie sur la période 2013-2017 ont connu, après la période de rupture, une augmentation de prix soutenue, soit de plus de 50 % (FDA, 2019).

Selon une étude de la FDA datant de 2019 sur les causes de première rupture pour 163 médicaments aux États-Unis sur la période 2013-2017, 62 % étaient liées à des problèmes de production ou de qualité, 12 % à une augmentation de la demande non anticipée, 5 % à des catastrophes naturelles, 3 % à des arrêts de production et 18 % à des causes inconnues [62]⁵. Les problèmes de production et de qualité sont directement liés aux délocalisations et à l'éclatement géographique des étapes de production [3].

Des surcoûts pour les systèmes de santé

Au-delà des conséquences en termes de santé publique, les ruptures d'approvisionnement et de stock ont également des conséquences économiques et financières. En effet, les ruptures étant devenues chroniques et en forte augmentation, les acteurs (pharmacies hospitalières, pharmacies d'officine, patients et organismes de remboursement) ont été contraints de transformer leur organisation afin d'être en mesure d'y faire face. Le secteur hospitalier est l'un des plus touchés. Une enquête menée en 2018 par l'EAHP (*European Association of Hospital Pharmacists*) [18] dans trente-huit pays est particulièrement éclairante. Ses résultats montrent non seulement l'ampleur du phénomène mais également ses conséquences financières. Ainsi pour 91,8 % des pharmaciens hospitaliers interrogés, les pénuries sont un problème courant. Elles concernent dans 77 % des cas des médicaments génériques et dans 65 % des cas des princeps, et ce en dépit de l'existence d'un système de répertoires de celles-ci dans leur pays, système qu'ils jugent à 56 % peu efficace. La durée des ruptures est de 2,2 à 13,2 mois⁶. Les pharmaciens hospitaliers sont 81 % à estimer que les ruptures ont des conséquences financières. Celles-ci sont liées au fait qu'ils doivent soit acheter le produit à un prix plus élevé auprès d'un

4. Le mécanisme des licences obligatoires est l'une des flexibilités dans le domaine de la protection des brevets incluses dans l'accord de l'Organisation mondiale du commerce sur la propriété intellectuelle, l'accord ADPIC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce. Les licences obligatoires permettent à un gouvernement d'autoriser la production d'un produit ou un procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet ou d'utiliser lui-même l'invention protégée par le brevet.

5. Pour réaliser cette analyse, les auteurs se sont appuyés sur les classifications des raisons des pénuries du Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Les différentes origines des pénuries sont : 1) exigences liées au respect des bonnes pratiques de fabrication, 2) retard réglementaire, 3) pénurie d'un ingrédient actif, 4) pénurie d'un composant d'ingrédient inactif, 5) arrêt de la fabrication du médicament, 6) retard d'expédition du médicament, 7) augmentation de la demande pour le médicament, 8) autre raison.

6. En France, la durée moyenne des ruptures est de 14 mois [13].

3. Les médicaments princeps correspondent aux molécules originales, chimiques ou biologiques, protégées par des brevets ; les médicaments génériques sont des copies de médicaments de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public.



Les pénuries de médicaments : un problème de santé publique

autre offreur, soit acheter une molécule alternative plus chère. Le coût des ruptures est également un coût en personnel : ils estiment passer en moyenne cinq heures par semaine à les gérer. Ainsi, dans leur établissement hospitalier, dans 29 % des cas les pénuries ont nécessité un réajustement budgétaire pour faire face au surcoût du traitement, et dans 28 % une réaffectation du temps du personnel, en dédiant notamment une personne à la gestion de celles-ci.

Une étude menée par Maryse Camus au sein du groupe hospitalier Sud Île-de-France⁷ présente des résultats proches. En 2012, le temps passé à gérer les ruptures était de 2,1 heures par jour pour un préparateur en pharmacie hospitalière, et de 0,5 heure jour pour un pharmacien de secteur. Le surcoût direct des achats supplémentaires (pour 25 procédures) était de 3 634 euros et, en surcoût en personnel, de 12 270 euros (estimé à partir du tarif horaire brut en charge des différentes catégories impactées). Les sénateurs Daudigny et Decool, dans le rapport d'information du Sénat qu'ils ont dirigé, estiment, en 2018, que la gestion des situations de pénurie nécessite le concours de 16 équivalents temps plein par semaine au sein de l'AP-HP.

Selon un rapport de l'Association des hôpitaux américains, les pénuries de médicaments essentiels et l'augmentation consécutive de leur prix affectent les soins et mettent à rude épreuve les budgets des hôpitaux [63]. Ainsi, près de 80 % des hôpitaux constatent une augmentation de leurs dépenses suite à une pénurie. Selon Kacik, les études estiment que le coût en personnel des pénuries pour les hôpitaux américains s'élève à 359 millions de dollars par an [28], auquel il faut ajouter 230 millions par an pour substituer des alternatives thérapeutiques aux médicaments manquants [24].

L'hôpital n'est cependant pas le seul à supporter la charge financière des pénuries et ruptures. Les pharmaciens se trouvent également confrontés à des difficultés d'approvisionnement. Le Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE) vient de publier les résultats d'une enquête réalisée en 2020 dans vingt-six États européens sur les pénuries de médicaments à l'officine [22]. Ces résultats indiquent que tous les pays ayant répondu à l'enquête ont connu des ruptures d'approvisionnement dans les pharmacies d'officine, et 65 % des pharmaciens estiment que la situation s'est aggravée par rapport à l'année précédente. Bien que toutes les classes thérapeutiques soient concernées, il semble que les médicaments à visée cardiovasculaire soient les plus fréquemment concernés. Les conséquences financières pour les pharmacies d'officine sont importantes dans la mesure où les ruptures affectent l'activité des officines. Les pharmaciens européens déclarent passer 6,3 heures par semaine à gérer ces ruptures. Ils estiment que le coût financier est lié au temps consacré à gérer les pénuries dans 92 % des pays répondants, à la perte de confiance

des patients dans 80 % et à la dégradation de la satisfaction du personnel officinal dans 76 % d'entre eux⁸.

Les patients et les organismes de remboursement sont également victimes des difficultés d'approvisionnement. L'enquête du GPUE informe également sur leurs conséquences pour les patients. Ainsi, 96 % des répondants estiment que celles-ci créent du désarroi ou du désagrément pour les patients et, pour 80 % d'entre eux, ceux-ci sont conduits à interrompre leur traitement. Ainsi, l'absence d'un traitement et son remplacement par un traitement alternatif engendrent une augmentation du coût car le traitement alternatif peut être soit plus cher soit non remboursé (57 %). Le traitement alternatif est aussi jugé moins efficace pour 50 % des répondants.

Une relocalisation et une organisation de la production de médicaments par les États

Pour tenter de résoudre le problème des pénuries et diminuer leurs conséquences financières et médicales, les pouvoirs publics se sont décidés à agir. Le 8 juillet 2019, Agnès Buzin, ministre chargée de la santé, a présenté un plan intitulé « 28 mesures pour agir contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ». Les quatre axes de ce plan ne comportaient que des éléments informationnels et organisationnels sans s'attaquer aux réelles causes du problème. En 2020, la loi de finance de la sécurité sociale (LFSS) a renforcé les sanctions financières pour les laboratoires ne respectant pas leurs obligations en la matière. Les industriels sont dans l'obligation de constituer des stocks de sécurité de quatre mois pour tous les médicaments, ils doivent également, à leurs frais, trouver des solutions alternatives d'approvisionnement et informer de tout risque de rupture ainsi qu'élaborer des plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Enfin, en cas de manquements à ces obligations, ils encourent des sanctions financières. Cependant, le Conseil constitutionnel a invalidé certaines mesures, et le décret d'application du 30 mars 2021 a ramené l'obligation de constitution de stocks de quatre à deux mois minimum.

Si ces mesures semblent aller dans le bon sens, elles se sont révélées insuffisantes pour améliorer la situation. Ainsi, comme le soulignent Londeix et Martin [34], la crise du Covid-19 a montré l'incapacité du système actuel à assurer une réponse rapide et efficace aux pénuries. En effet, si globalement les causes des pénuries et ruptures sont relativement bien identifiées, l'opacité des lieux de production des molécules empêche les pouvoirs publics de mener une politique du médicament offensive.


8. En France, un système spécifique, dont disposent la plupart des officines, a été mis en place : le module Dossier Pharmaciens, DP-ruptures, qui permet aux pharmaciens d'officine de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire exploitant concerné, aux autorités sanitaires ainsi qu'à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ainsi, dès qu'un médicament n'est plus disponible pendant plus de 72 heures, une situation de rupture est déclarée.

7. https://www.aphif.fr/files/presentations_stage_3_a_du_14_15_octobre_2019/ruptures_de_stock_mcamus_stages_3a_aphif_2019_1_.pdf

C'est pour cette raison que les États européens doivent, s'ils veulent résoudre cette question, réinvestir et reprendre la main sur la production des molécules pharmaceutiques. Pour cela, ils peuvent s'appuyer sur la décision de nombreux hôpitaux américains. En effet, confrontés aux problèmes des pénuries, notamment de génériques, et au prix élevé de certaines molécules, une centaine d'hôpitaux ont créé, en 2018, un fabricant de médicaments génériques à but non lucratif, nommé Civica, dont la mission est de veiller à ce que les médicaments génériques essentiels soient accessibles et abordables. Civica s'est associé à plus de 1500 hôpitaux américains, représentant près d'un tiers des lits aux États-Unis, pour donner la priorité à la production de médicaments génériques et acheter des médicaments génériques en fonction des besoins cliniques des systèmes hospitaliers. En lien avec les autorités de régulation, Civica contrôle la fabrication de génériques sur le territoire.

Compte tenu des difficultés rencontrées en Europe, la création d'un pôle non lucratif consacré à la production de molécules génériques, notamment les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, permettrait de sortir de la dépendance de l'industrie et de résoudre cette question majeure de santé publique. La crise sanitaire

a mis en évidence le retard pris en Europe tant dans le financement de la recherche que dans la capacité des autorités à sécuriser les approvisionnements.

Forts de ce constat, les gouvernements des pays membres ont décidé de créer l'agence *Health Emergency Preparedness and Response* (HERA), calquée sur la Barda américaine⁹, dont la mission sera « *de prévenir, détecter et répondre rapidement aux urgences sanitaires. HERA, créé à la suite de la pandémie de Covid-19, anticipe les menaces et les crises sanitaires potentielles en recueillant des renseignements et en mettant en place les capacités de réponse nécessaires. En cas d'urgence, HERA assurera le développement, la production et la distribution de médicaments, de vaccins et d'autres contre-mesures médicales* ». Cette nouvelle agence devrait également avoir pour mission de sécuriser les approvisionnements et d'organiser au niveau européen la production des molécules essentielles et fréquemment sujettes à rupture. 

9. La Barda est une autorité américaine dépendante du ministère de la Santé et du ministère de la Défense qui finance la recherche et développement ainsi que des capacités de production pharmaceutique. La Barda a joué un rôle clé dans le financement de la recherche pour les vaccins contre le Covid-19.

L'encadrement juridique de la lutte contre les pénuries de médicaments à usage humain

Les tensions d'approvisionnement ont des conséquences importantes, voire délétères pour les patients et l'organisation des soins. Devant l'augmentation récurrente des tensions d'approvisionnement des médicaments à usage humain, et sous l'impulsion des associations de patients, le législateur français a introduit dans le Code de la santé publique des obligations successives et croissantes vis-à-vis des industriels qui commercialisent et distribuent des médicaments sur le territoire national. Aujourd'hui, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti et pionnier dans la gestion des pénuries de médicaments.

Fondements et objectifs du dispositif mis en place

La rupture de stock est définie comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament (article R. 5124-49 du Code de la santé publique, CSP). La législation française liée à la lutte contre les pénuries de médicaments s'appuie sur la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil européen du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et plus particulièrement sur l'article 81, dont la rédaction est issue de la directive 2004/24/CE, qui prévoit que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un

médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament de manière à couvrir les besoins des patients. Ainsi, les mesures nationales n'ont fait que décliner cette obligation européenne afin de lui donner un véritable sens opérationnel.

Il convient d'ailleurs de signaler que ce phénomène n'est pas propre à la France et touche l'ensemble des États de l'Union européenne. Aussi, dans le cadre de la (future) révision de la législation pharmaceutique européenne, la Commission européenne souhaite-t-elle renforcer les mesures pour lutter plus efficacement contre les tensions d'approvisionnement. Une première étape a d'ores et déjà été franchie par le règlement 2022/123 du 25 janvier 2022 portant révision du mandat de l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui permettra, en cas de crise sanitaire, la gestion par l'EMA des pénuries de médicaments et dispositifs médicaux.

Sur cette base, le dispositif français repose sur trois éléments majeurs :

- la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), lesquels sont définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « *médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une inter-*

Carole Le Saulnier
Directrice des Affaires juridiques et réglementaires, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé