

Faire face aux pénuries de médicaments

Sera-t-on en capacité de répondre aux besoins de tous les patients cet hiver ? Cette épineuse question est sur toutes les lèvres dans l'écosystème de la santé. Le nombre de ruptures n'a cessé de croître ces dernières années. Ce phénomène s'explique par de nombreuses raisons aussi bien structurelles que conjoncturelles.

© ADDBESTOCK - J.-L. DESCHAUX

Selon l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), plus de 3700 ruptures ou risques de ruptures de médicaments ont été signalés sur le sol français en 2022, contre 871 en 2018 et 173 en 2012. Et les prévisions pour 2023 ne sont guère plus réjouissantes. Selon le rapport de la commission d'enquête du Sénat sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique française, 37 % des Français déclarent avoir été confrontés à des pénuries de médicaments en 2023. « Si toutes les classes thérapeutiques sont touchées, le phénomène concerne avant tout les médicaments anciens », peut-on y lire.

Les prix, le nerf de la guerre ?

Dans un contexte mondial où la demande en médicaments ne cesse de croître en raison de l'augmentation de la population, l'allongement de l'espérance de vie avec de plus en plus de maladies chroniques et la mise en place de systèmes de santé dans les pays émergents, la concurrence entre les pays pour s'approvisionner en médicaments devient une réalité.

« Les médicaments en France se caractérisent par des prix relativement bas. Dans une logique d'optimisation de l'offre et de la demande, les entreprises pharmaceutiques sont susceptibles parfois de servir prioritairement d'autres pays que la France. Le prix joue probablement en défaveur de la France », analyse David Frouin, vice-président Vertical Market Healthcare chez Geodis, qui dispose d'un statut de dépositaire en France et intervient par ailleurs dans le secteur de la santé en qualité de transitaire. Le gouvernement a d'ailleurs proposé à la rentrée un accord aux laboratoires pour garantir des stocks

suffisants d'amoxicilline en contrepartie d'une augmentation temporaire de 10 % du prix de la boîte pendant la période hivernale.

Des causes multifactorielles

« Tout commence par les brevets. Une fois que le brevet tombe dans le domaine public au bout de vingt ans et que les pays émergents (tels que la Chine ou l'Inde) sont en capacité de produire à moindre coût ces médicaments et/ou principe actif, les grosses entreprises françaises sont susceptibles de se heurter à des difficultés de rentabilité et peuvent alors se poser la question de se désengager de la production du médicament devenu générique », explique Tuk Le, directrice Supply Chain actuellement chez Lacroix Electronics, mais ayant exercé auparavant au sein de plusieurs entreprises pharmaceutiques.

« En outre, les contraintes et les normes relatives aux aspects HSE (hygiène-sécurité-environnement) en France sont évidemment plus strictes qu'en Inde ou en Chine et requièrent des investissements conséquents au détriment de la rentabilité. Sans oublier que la Chine a également l'avantage de disposer des matières premières, telles que le soja (très utilisé, en particulier dans la biotech), directement sur place », complète Tuk Le.

De la chimie à la biotech

David Frouin mentionne un chiffre édifiant : « En 10 ans, la France est passée de la première à la cinquième place des producteurs de médicaments en Europe. L'industrie manufacturière pharmaceutique française subit un déclin dans des proportions assez fortes ». Au-delà des questions



« Les médicaments sont en général mono-sourcés. »

Fabrice Corbière, partenaire chez Argon & Co.

essentielles de rentabilité, ce phénomène a été exacerbé par une absence de volonté politique il y a une quinzaine d'années de maintenir l'industrie chimique sur le territoire national et en Europe au profit du secteur biotechnologique, source potentielle de traitements innovants.

« Il y a eu un désengagement progressif de la chimie à partir du début des années 2000, renforcé à la fois par une quantité importante de brevets tombant dans le domaine public et par le fait que la chimie recourt à des procédés de production polluants », précise Tuk Le. « Je travaillais sur un site industriel il y a deux ans qui produisait 80 % de biotech versus 100 % de chimie il y a quinze ans. À cette époque, vingt lots de production (un lot correspondant environ à deux millions de doses) de traitements anticancéreux y étaient produits chaque année contre

trois quand je suis partie. C'est un cercle vicieux car se pose progressivement la problématique du taux d'utilisation de l'installation, des équipes dédiées et des surcoûts inhérents à la remise en opération et à la requalification des équipements; des éléments très impactants pour la rentabilité », évoque également Tuk Le.

Délocalisation et externalisation en masse

Outre la fragmentation extrême de la production, 40 % des médicaments commercialisés dans l'UE proviennent désormais des pays tiers, tandis que 60 % à 80 % des principes actifs pharmaceutiques (composés produisant l'effet thérapeutique) sont produits en Chine et en Inde.

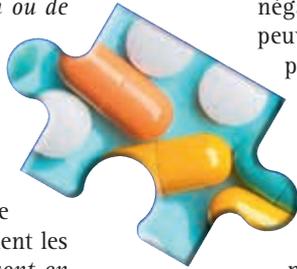
« Certaines entreprises ont choisi de délocaliser dans des pays à bas coûts et/ou d'externaliser leurs principes actifs. Cela peut occasionner des problèmes capacitaires, notamment chez les sous-traitants, et causer des ruptures en principes actifs et donc en médicaments. À cela s'ajoutent les difficultés d'approvisionnement des excipients (toute substance autre que le principe actif dans un médicament) qui, même en n'ayant aucun impact sur la santé, ne peuvent réglementairement pas être substitués en cas de rupture », détaille Fabrice Corbière, partenaire chez Argon & Co. Il recommande « de mener des analyses de risque sur sa



supply chain de bout en bout et d'investir sur la relation fournisseur afin de s'assurer de la disponibilité de sa capacité. Idéalement, il faut considérer le sous-traitant comme un atelier de son usine, même virtuelle (c'est le cas souvent sous l'appellation « external manufacturing » ou « virtual plant »), et créer des fonctions dédiées à la gestion de ces dimensions industrielles. Cette collaboration renforcée doit se traduire par exemple par une définition commune des plans d'amélioration ou de gestion de risque, des plans de continuité d'appro, etc. ».

La tendance à la concentration

L'extrême concentration de la production fragilise la chaîne de fabrication et explique également les pénuries. « Les médicaments sont en général mono-sourcés. Les laboratoires fabriquent un médicament à un seul endroit d'une part, car l'AMM (autorisation de mise sur le marché) a été déposée sur une ligne de fabrication bien caractérisée, et d'autre part parce que l'équation économique est susceptible de se détériorer en démultipliant les moyens industriels. Si les volumes augmentent fortement, la capacité de la ligne peut se saturer », commente Fabrice Corbière.



« Dans une logique d'optimisation de l'offre et la demande, les entreprises pharmaceutiques sont susceptibles parfois de servir prioritairement d'autres pays que la France. »

David Frouin, vice-président Vertical Market Healthcare chez Geodis.

Le durcissement des réglementations et des critères d'inspection peut expliquer une probabilité plus forte de pâtir d'un audit négatif. Les remises en conformité peuvent alors bloquer la production pendant des mois et dans certains cas impacter durablement les sociétés. Une impureté détectée dans la seule usine de Sanofi en Italie produisant la rifampentine (utilisée contre la tuberculose) avait par exemple entraîné l'année suivante une rupture et des problèmes d'approvisionnement au niveau mondial.

Relocalisation: dans quelle mesure ?

Face à cette crise, l'exécutif insiste et communique abondamment sur l'importance des relocalisations et de la souveraineté. En juin dernier, une liste de 450 médicaments essentiels était présentée par les autorités. Emmanuel Macron avait alors révélé que des pro-

jets de relocalisation ou d'augmentation des capacités de production étaient en cours pour 25 d'entre eux (voir encadré page ci-dessous). Mais soyons clairs, la relocalisation tous azimuts reste un vœu pieux difficilement réalisable. « La construction d'une usine pharmaceutique requiert un capex colossal (conception et ingénierie, équipements, lignes de conditionnement, conformité réglementaire, etc.), pouvant varier de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de M€, et une durée très longue (5-7 ans) », rappelle Fabrice Corbière.

Autre problématique non négligeable: les ressources humaines. La reconstitution du tissu industriel devra s'accompagner d'initiatives fortes dans le domaine du développement des compétences (disparues en partie à la suite des délocalisations) et par une volonté se traduisant aussi dans l'aménagement du territoire. « L'augmentation des moyens de production passe aussi potentiellement par l'optimisation d'une usine existante. Nous sommes sollici-

Le Gouvernement priorise les efforts de relocalisation pour les médicaments essentiels

Dans le cadre du plan « Innovation Santé 2030 », sur le volet purement industriel, quinze projets ont été accompagnés à date (62,1 M€ d'aides pour un montant de 294 M€ d'investissement) par France 2030. L'État a notamment financé une usine de production du principe actif du paracétamol par Seqens. Elle devrait être opérationnelle en 2025-2026. Une liste d'environ 450 médicaments (et principes actifs) essentiels sur laquelle concentrer les efforts de relocalisation a été établie. « Parmi ces médicaments, un certain nombre est non seulement critique pour notre système de santé, mais connaît également une certaine vulnérabilité dans leurs chaînes d'approvisionnement. Ce sont notamment des médicaments pour lesquels nous sommes fortement dépendants de sites de production extra-européens ou pour lesquels le nombre de sources est insuffisant pour sécuriser suffisamment l'approvisionnement en cas de difficulté sur la chaîne de production », explique le Gouvernement. À ce jour, une cinquantaine de médicaments (dont le paracétamol, des antibiotiques comme l'amoxicilline, des anticancéreux, des médicaments utilisés pour la réanimation

et l'urgence ou bien pour la prise en charge des affections chroniques, comme l'insuline rapide) ont été identifiés pour faire l'objet prioritairement de projets de relocalisation et/ou de renforcement des capacités de production. « La moitié d'entre eux verra sa production relocalisée ou augmentée significativement sur le territoire national d'ici cinq ans », affirme Roland Les-



© ADOBE STOCK

cure, le ministre délégué en charge de l'industrie.

Représentant un investissement total de plus de 160 M€, soutenu par l'État via France 2030, huit nouveaux projets concernant différents produits (amoxicilline, produits morphiniques, médicaments pour l'anesthésie-réanimation, etc.) seront lancés prochainement: Interor à Calais (Hauts-de-France), Seqens sur trois sites en Île-de-France (Porcheville, Limay et Villeneuve-la-Garenne), Euroapi à Vertolay (Auvergne-Rhône-Alpes), Aguetant à Lyon (Auvergne-Rhône-Alpes), Skyepharm à Saint-Quentin-Fallavier (Auvergne-Rhône-Alpes), Ethypharm à Grand-Quevilly (Normandie), GSK sur son site de Mayenne (Pays de la Loire) et Benta Lyon à Saint-Genis-Laval (Auvergne-Rhône-Alpes). **JF**

tés pour des projets visant à réduire et externaliser la partie stockage d'une usine pour gagner de l'espace afin de l'allouer à une nouvelle ligne de production », précise David Frouin à propos du rôle des prestataires dépositaires.

Et la supply chain dans tout ça ?

« La supply chain participe relativement peu à ce phénomène de ruptures. C'est la fragmentation de la production qui est à l'origine de cette complexité mais qui génère de grandes contraintes pour la supply chain. Sur les flux intercontinentaux, autant les médicaments « mass market » (santé familiale, etc.) sont transportés par voie maritime, autant de nombreux médicaments à forte valeur (de spécialité, thermosensibles, biotechs, etc.) sont transportés en aérien. Cela dit, les laboratoires ont la volonté de rééquilibrer les flux vers du maritime. L'allongement des lead times va nécessiter en amont une meilleure planification et des prévisions de vente encore plus fines, plus de visibilité sur les stocks, une anticipation accrue, etc. », observe David Frouin. « En tant que 3PL/4PL, nous devons mettre en œuvre les moyens de tracking et d'anticipation des flux pour tendre vers le zéro défaut », poursuit-il.

Parmi les axes d'amélioration directement en lien avec la supply chain, Fabrice Corbière cite le S&OP : « Toutes les entreprises ne sont pas encore matures sur le sujet. Il s'agit pourtant d'un processus structurant permettant de communiquer des signaux capacitaires prévisionnels à ses usines et fournisseurs à horizon 2-3 ans. Tout dysfonctionnement dans le S&OP peut amener à des ruptures d'approvisionnement structurelles ou conjoncturelles susceptibles de durer longtemps et pouvant se traduire in fine par une rupture en produits finis ».

Prévisions et gestion de stocks

Pour lutter efficacement contre ces ruptures, un certain nombre d'initiatives pourraient être prises au niveau

Les mesures concrètes proposées par le Leem

Face à l'augmentation des tensions d'approvisionnement et des pénuries, le syndicat Les Entreprises du médicament (Leem) a récemment formulé plusieurs propositions pour contribuer activement à l'élaboration de la feuille de route interministérielle 2023-2025. Selon le Leem, la première cause des pénuries est la hausse de la demande en médicaments, dans un contexte économique délicat pour les industriels. L'organisation professionnelle ne manque pas de souligner « une certaine forme de concurrence entre les États qui s'est développée au fil des dernières tensions d'approvisionnement ».

La priorité est donc de définir une liste de molécules à sécuriser selon leur criticité thérapeutique. Il s'agit d'apporter des réponses ciblées et urgentes (telles que des plans de prévention des pénuries et des stocks de sécurité de produits non finis au niveau européen), en particulier pour les MISS (médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique), une notion introduite par le Leem pour affiner l'appellation jugée trop large des MITM (intérêt thérapeutique majeur).

À très court terme, la revalorisation du prix de certains médicaments matures indispensables, dont les coûts de revient industriels n'ont cessé d'augmenter ces dernières années, est également souhaitée. Le

Leem prône la mise en cohérence du prix de ces médicaments jugés essentiels avec le prix moyen européen, en contrepartie de quoi les entreprises du médicament s'engagent « à renforcer les actions à mettre en œuvre pour assurer la disponibilité de ces médicaments sur le territoire ». Une autre recommandation à plus long terme concerne l'instauration d'une politique incitative pour développer l'outil industriel en France, « afin de rapatrier certaines molécules et d'anticiper l'augmentation future de la demande de médicaments ».

La troisième proposition porte sur l'optimisation de l'information au sujet des disponibilités des médicaments en cas de tensions, et ce, sur toute la chaîne jusqu'aux patients et aux professionnels de santé. À noter qu'en association avec le Gemme (association GÉnérique MÊme MÉdicament) et le Lemi (Les laboratoires des médicaments d'importation parallèle), le Leem a lancé en 2021 la plateforme TRACStocks permettant de mutualiser les données de stocks des entreprises en situation de tension ou de rupture affectant des MITM, et souhaite désormais en généraliser l'usage et promouvoir la mise en place d'un connecteur des informations. Au-delà de ces recommandations, le Leem suggère la mise en place d'un pilotage centralisé au plus haut niveau de l'État, afin de faire converger « les dimensions sanitaires, industrielles et économiques de la politique du médicament ». **JF**



étatique. Pourquoi ne pas commencer par établir au niveau de l'État une consolidation des besoins prévisionnels? « J'ai fortement milité pour que cet organe existe, mais cela n'est pas le cas à ce jour », révèle Tuk Le, qui a participé à des groupes de travail au sein du Leem (Les Entreprises du médicament, voir encadré p.42), mais également du ministère de la Santé.

En matière de gestion de stocks, pourquoi ne pas imaginer une vision consolidée des stocks multi-industriels au niveau étatique? A minima, la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP) dispose depuis quelques mois d'une visibilité partielle (ne renseignant pas sur les quantités précises) des stocks disponibles dans les agences de répartition (voir interview p. 44). Mais les flux de ventes directes en officine échappent bien entendu à cet observatoire. « Le Leem a commencé à travailler sur cette problématique mais les difficultés sont nombreuses. Chaque entreprise pharmaceutique utilise des outils différents. Aux problématiques d'interfaçage, s'ajoute la très grande complexité de compiler des produits à usage thérapeutique identique mais dont les conditionnements, dosages et formulations diffèrent. Sans compter que les grands groupes sont en général très frileux à la perspective de diffuser ces informations stratégiques. Le projet a donc été arrêté et les initiatives portent désormais sur les obligations de déclaration de pénurie ou de risque », dévoile Tuk Le.

Depuis peu, les laboratoires pharmaceutiques ont plusieurs obligations afin de prévenir au mieux les pénuries de médicaments. « Depuis le 1^{er} septembre 2021, les laboratoires commercialisant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) doivent constituer un stock de sécurité minimal de 2 mois réservé aux patients traités sur le territoire français », rappelle l'ANSM. Et pour aller un cran plus loin, l'agence



« Une fois que le brevet tombe dans le domaine public au bout de vingt ans et que les pays émergents sont en capacité de produire à moindre

coût, les grosses entreprises françaises se posent alors la question de se désengager de la production du médicament devenu générique. »

Tuk Le, directrice Supply Chain chez Lacroix Electronics.

a décidé d'augmenter les stocks de sécurité à quatre mois pour 422 médicaments. Par ailleurs, les laboratoires doivent élaborer et mettre en œuvre des plans de gestion des pénuries pour les MITM. Enfin, tout risque de rupture de stock ou toute rupture de stock d'un MITM doit être déclaré à l'ANSM sur la plateforme Trustmed.

Pistes en vrac

Dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2024, deux articles (33 et 36) font spécialement référence aux ruptures. Plusieurs leviers sont mentionnés : l'obligation de la délivrance à l'unité (DAU) pour des médicaments en situation de pénurie, quand la forme galénique est appropriée ; l'instauration d'un dispositif de test rapide d'orientation diagnostique en officine pour éviter des prescriptions inappro-

priées d'antibiotique ; la nécessité d'un examen clinique (par opposition à la téléconsultation) pour la prescription d'antibiotiques en cas de pénurie.

La DAU n'est pas sans poser des difficultés d'organisation dans les officines et de respect des obligations en matière de sérialisation. Sans compter que la majorité des pénuries constatées l'hiver dernier sur l'amoxicilline concernait les versions pédiatriques... sous forme de sirop ! Les pharmaciens n'accueillent donc pas l'idée avec enthousiasme. « La sérialisation est un faux sujet. Il faut simplement s'organiser différemment : remplacer les boîtes par des conditionnements en vrac par lot. Au moment de la délivrance, le pharmacien écrirait ce qu'il vend au patient et enregistrerait le nombre de comprimés et le numéro de lot dispensé. S'agissant de la notice, il faudrait la digitaliser. Le vrac constitue la solution la plus judicieuse et permettrait de cesser la destruction de 30 % des médicaments en boîte restant au fond des armoires des patients », pense Tuk Le.

Le recours aux préparations officinales ou magistrales, soumises à une autorisation préalable, s'est également avéré utile durant l'hiver dernier, en particulier pour des préparations d'amoxicilline pédiatrique, pour maintenir la disponibilité de médicaments en rupture. De nombreux leviers doivent donc être enclenchés pour résoudre efficacement les pénuries de médicaments.

JULIA FUSTIER



Emmanuel Déchin, délégué général de la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP)

Interview

« Une partie des pharmacies disposent actuellement de surstocks, alors qu'à l'inverse d'autres souffrent de ruptures »

Supply Chain Magazine : Quelle est votre analyse à propos de la pénurie de médicaments que nous traversons ?

Emmanuel Déchin : Alors que les ruptures au cours de l'hiver 2022-2023 s'expliquaient par une offre insuffisante de produits au regard des besoins, les raisons diffèrent cette année. Les laboratoires affirment disposer des médicaments en quantité suffisante (stocks et plans de charge) pour répondre aux besoins sur la base de la consommation observée. Mais fort de la situation de l'an passé et des nombreux cas de ruptures (amoxicilline, paracétamol, prednisone et prednisolone), un certain nombre de pharmacies ont constitué des stocks par précaution. Ainsi, selon les données de l'ANSM, une partie des pharmacies disposent actuellement de surstocks, alors qu'à l'inverse d'autres souffrent de ruptures. Pour ce faire, elles se sont tournées vers les circuits des ventes directes en s'adressant aux producteurs au lieu de passer par les grossistes-répartiteurs. Sur les dix premiers mois 2023, nous avons observé une très forte augmentation des volumes en ventes directes (+16 %), particulièrement pour les génériques en tension. À titre d'illustration, le volume des ventes directes enregistre une hausse de +67 % pour la référence principale de l'amoxicilline versus -14 % pour la répartition. Ces produits vendus en direct, qui échappent à la répartition, n'alimentent pas les 21 000 officines françaises mais seulement quelques milliers d'entre elles disposant des moyens financiers et logistiques requis. Pour tenter d'endiguer ce phénomène, l'ANSM avait demandé l'an dernier aux grossistes-répartiteurs d'assurer la distribution de tous les

flux de paracétamol pédiatrique, et cette année aux génériqueurs producteurs

amoxicilline de respecter un ratio de vente de 80 % pour les grossistes et de 20 % pour le canal en direct. Le savoir-faire de la répartition pour livrer au mieux et équitablement les officines est devenu une évidence pour l'ensemble des acteurs,

mais cette prise de conscience, dont nous nous réjouissons, n'est que très récente (cet été). La rapporteuse

du PLFSS 2024 à l'Assemblée nationale a introduit un amendement pour donner à l'ANSM un pouvoir de police sanitaire lui permettant de suspendre les ventes directes dans certaines circonstances de tension. Nous verrons s'il est voté ou non par l'Assemblée puis validé par le Conseil constitutionnel.

SCM : Pourriez-vous nous dire un mot sur l'Observatoire de la disponibilité des médicaments récemment mis en place ?

E. D. : Nous avons commencé à développer début 2023 un outil qui permet de mesurer la disponibilité des produits dans les 178 agences de répartition pharmaceutique. Notons que lorsqu'une agence déclare disposer d'un médicament, cela signifie qu'elle en a au moins un en stock. Sur les produits actuellement en tension, type amoxicilline et prednisolone, le taux est à environ 20 % de disponibilité. L'ANSM

a mis en place un plan de suivi pour 190 produits dans le cadre du plan hivernal. Depuis la semaine 35, nous leur fournissons chaque semaine les données issues de cet outil. Cet observatoire est très apprécié des autorités.

SCM : Le Sénat a annoncé à la mi-novembre un soutien financier à la profession. De quoi s'agit-il exactement et où en est-on ?

E. D. : Économiquement parlant, le secteur très réglementé de la répartition se porte mal. Ses ressources n'augmentent pas (+4 %) aussi vite que le chiffre d'affaires du secteur (+7 %) en raison du plafonnement de la marge de la répartition. Par ailleurs, du fait de l'inflation des coûts (énergie et salaires), les charges d'exploitation augmentent plus rapidement (+6/+7%). Fin 2022, le compte de résultat consolidé de la profession était déficitaire de 3 M€. Conscient de ces difficultés, le Sénat a adopté un amendement déposé par 55 sénateurs visant à soutenir financièrement la profession dans le cadre du PLFSS 2024, en réduisant la contribution sur les ventes en gros de 1,5 % à 1 % du CA des répartiteurs. Cette taxe pèse dans les comptes de la répartition de façon significative (plus de 200 M€ en 2023). Hélas, l'Assemblée nationale n'a pas conservé cet amendement. Nous nous heurtons à une contradiction entre le discours du ministère de la Santé, qui reconnaît la répartition comme étant le cœur de notre système de distribution de médicaments, et son manque de soutien économique.

PROPOS RECUEILLIS PAR JULIA FUSTIER



© NICOLAS KOVARIK/CSRP

