



## INDISPONIBILITÉ DES MÉDICAMENTS INDISPENSABLES : RECOMMANDATIONS COMPLÉMENTAIRES POUR UNE ACTION COORDONNÉE ET PRÉVENTIVE DE L'EUROPE ET DES ÉTATS MEMBRES

*Validées par le Conseil du 22 juin 2021*

### Exposés des motifs

L'indisponibilité des médicaments fait l'objet de multiples prises de position, rapports et recommandations, en particulier les prises de position de l'Académie nationale de Pharmacie en avril 2013 et juin 2018 sur ce sujet. Le rapport de 2018 s'était essentiellement concentré sur la situation française et ses recommandations portaient sur ce qu'il convenait de faire en France. Les prises de conscience opérées en France et en Europe depuis quelques mois ont conduit à porter ce débat au niveau européen, prenant en compte l'expérience développée en réaction à la pandémie de la Covid-19.

Le Parlement européen a adopté le 17 septembre 2020 une résolution intitulée « pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent », en ligne avec les positions de l'Académie, dont certains membres avaient été auditionnés.

La Commission européenne a publié le 25 novembre 2020 une communication au Conseil et au Parlement européen sur une stratégie pharmaceutique pour l'Europe (voir son analyse en annexe 1). La Commission a notamment proposé la création d'un organisme de gestion de crise, l'HERA (Health Emergency preparedness and Response Authority), à l'image de la BARDA américaine (Biomedical Advanced Research and Development Authority). Cet organisme fait actuellement l'objet d'un projet pilote dédié exclusivement aux vaccins contre la COVID-19. Mais des échanges ont lieu sur ce que devrait faire l'HERA et dans quelles conditions. Parmi les préoccupations de notre Académie, il nous semble essentiel que ce nouvel organisme, en lien avec les autres institutions européennes et les États membres, prenne en charge, en plus des réponses aux situations de crise, la coordination et la prévention des pénuries de médicaments indispensables ; ces pénuries touchent certains médicaments conventionnels, tombés dans le domaine public mais qui restent cependant essentiels (donc ne sont pas remplaçables) à la prise en charge de pathologies mettant en jeu le pronostic vital des malades concernés.

***L'Académie nationale de Pharmacie souhaite compléter ses Recommandations de juin 2018 au vu des considérations suivantes :***

- l'action de l'Union Européenne (UE) doit s'appuyer sur l'action des États membres, car d'une part, ils supervisent, à différentes étapes, les structures de fabrication des principes actifs ou des médicaments-produits finis en place ainsi que les solutions de fabrications alternatives. En outre, ce sont aussi les États qui gèrent les données des enregistrements nationaux et les informations sur les tensions en matière d'approvisionnement. Cependant l'action de l'UE doit aussi se faire en pleine collaboration avec les structures européennes déjà en charge du médicament telles que l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Direction européenne de la qualité des médicaments (EDQM, Conseil de l'Europe) ;

- la priorité d'action doit se concentrer sur les médicaments les plus à risque de rupture et dont le manque est susceptible d'entraîner une perte de chance importante pour le patient ; les médicaments conventionnels déjà tombés dans le domaine public tels que les anticancéreux, antibiotiques (ATB), corticoïdes, vaccins et autres..., représentant majoritairement les sources de ruptures, et dont la prise en compte est essentielle. La crise COVID a rajouté des tensions supplémentaires (curares, antalgiques injectables, sédatifs, ...) ;
- les possibles sous-capacités en matière de production en médicament produit fini sont liées aux formes galéniques spécifiques (injectables, lyophilisat, ...) ou à des conditions particulières de production (Vaccins, ATB, ...) ;
- les transferts de fabrication hors de l'Union européenne étaient historiquement liés aux conditions particulières de fabrication du médicament lui-même ou du/des principes actifs qui le composent (ATB, antivitamines K, hormones, ...) ou liés à leur coût de production (en particulier pour des produits à prix de vente très bas) ou au cahier des charges environnemental ou enfin liés à la rationalisation des productions ;
- l'absence de disponibilité d'une base de données permettant de savoir qui fait quoi, où, en quelles quantités, avec quels principes actifs, excipients, contenants, a conduit par exemple à la surprise de constater que de nombreux fabricants de corticoïdes utilisaient tous, en sous-traitance, une même chaîne de fabrication, mettant tous les pays en grande difficulté quand elle a connu des défaillances ;
- les contraintes réglementaires, techniques et économiques trop lourdes ou trop longues qui freinent la résolution des problèmes de pénuries des médicaments et qui sont des obstacles à la fluidité des transferts parfois nécessaires d'un pays à l'autre pour s'adapter aux besoins. A l'origine de ces difficultés on relève les multiples différences, en particulier pour des médicaments non enregistrés de façon centralisée, concernant des spécialités parfois quasi similaires (ex. avec un même principe actif) mais non interchangeables administrativement sans effectuer les variations réglementaires nécessaires, ces différences pouvant porter sur :
  - les mentions légales et le conditionnement (dosages, posologies, durées de péremption, formulations des indications et contre-indications, ...) ;
  - les dossiers d'enregistrement tels que les dossiers techniques, méthodes de dosages, méthodes de fabrication (taille de lots, ...), lieux de fabrication, voir différence d'excipients. Les durées de péremption ne correspondent pas toujours à la réalité des stabilités et à l'usage thérapeutique des médicaments concernés.

Il faut noter dans ce contexte que la procédure de reconnaissance mutuelle n'a pas suffisamment montré son efficacité pour aboutir à une pleine harmonisation des formulations, contrairement à la procédure centralisée.

- les contraintes nécessaires aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) peuvent freiner cette flexibilité et le besoin indispensable d'anticiper les conditions particulières adaptées aux fabrications en situation de crise ou à des transferts nécessaires. A ce jour il n'existe pas ou peu de protocoles de fabrication définis et validés en amont qui pourraient faciliter ces ajustements techniques ;
- la massification des achats hospitaliers sur ces mêmes produits s'additionnant à leur complexité administrative entraîne une augmentation de ces pénuries ;
- les innovations technologiques pharmaceutiques ne concernent pas uniquement les nouveaux médicaments, mais sont également essentielles pour l'amélioration continue des produits matures indispensables, en particulier pour répondre aux enjeux environnementaux en matière de production ;
- les documents européens récemment publiés, tant sur la stratégie pharmaceutique de l'Union européenne que sur l'HERA, et le rapport du parlement Européen qui abordent le sujet des ruptures d'approvisionnement.

## Recommandations complémentaires de l'Académie de Pharmacie

- **Gouvernance** : désigner une instance de pilotage qui développe un axe stratégique fort conjoint pour une politique du médicament tant au niveau de l'Union Européenne qu'au niveau des États membres, et ceci de façon coordonnée. Cette gouvernance au niveau de l'UE devra être dotée d'un pouvoir décisionnel suffisant pour transformer une approche réactive en une approche proactive qui s'appuie sur des actions nationales également renforcées ;
- **Champ** : sous l'égide du projet européen de création d'HERA, outre le développement de nouveaux traitements dans le champ des pathologies émergentes, prioriser les médicaments anciens considérés comme indispensables ; ces derniers étant très majoritairement impliqués dans les ruptures d'approvisionnement (ex anticancéreux, ATB, corticoïdes, vaccins...) ;
- **Médicaments indispensables** : *mutualiser entre les États membres l'analyse des besoins patients pour orienter la gestion du risque de rupture en coopération avec les sociétés savantes/associations de patients* : rassembler/consolider les priorités identifiées en croisant le risque de manque de médicaments pour le patient, au risque de rupture d'approvisionnement afin d'orienter les décisions/actions à mettre en œuvre ;
- **Données** : **au niveau européen, développer une base de données** facilement requêtable par les acteurs stratégiques tant européens que nationaux, référençant les produits concernés, incluant les informations sur les formulations, formes pharmaceutiques, la chaîne d'approvisionnement et identifiant les points de faiblesse associés (sources de matières premières, capacité de fabrication, flacons...). Inciter les agences nationales à accentuer leur coopération avec l'EMA et l'EDQM (Conseil de l'Europe/la pharmacopée européenne) pour rendre interopérables les bases de données (développer un premier projet pilote initié par ces agences et financé au niveau européen afin d'être rapidement opérationnel) ;
- **Adapter, voire compléter le cadre réglementaire existant**, en particulier pour les médicaments conventionnels et indispensables, afin de :
  - accélérer l'alignement des formulations, mentions légales, méthodes de contrôle pour permettre de fluidifier la circulation des médicaments entre les pays de l'UE ;
  - déterminer, dans le cadre des BPF, des protocoles validés en amont facilitant les ajustements nécessaires à la mutualisation des chaînes d'approvisionnement (ajustement de taille de lot, transfert de production, sous-traitance) ;
  - déterminer les conditions permettant d'améliorer et d'accélérer les procédures de « variations » tout en maintenant les ressources financières des agences (action nationale) dans l'esprit des guidelines ICH Q12 ;
  - reconsidérer les durées de péremption et les ajuster au mieux, sur la base d'études de stabilité réalisées sous l'égide des industriels, des sociétés savantes ou des institutions nationales, pour permettre l'optimisation de la conservation des stocks en adéquation avec leur rythme d'utilisation et leur marge thérapeutique, en particulier pour des médicaments indispensables (à l'instar de la réflexion faite par la FDA).

**Annexe : Stratégie du médicament en Europe : Analyse détaillée de la stratégie annoncée par la Commission européenne.**

|  |   |
|--|---|
|  | STRATÉGIE PHARMACEUTIQUE EUROPÉENNE proposée par la Commission (25 novembre 2020).                          |
|  | Groupe de travail de l'Académie nationale de Pharmacie sur l'indisponibilité des médicaments indispensables |
|  | 21 juin 2021  |

Texte discuté : COMMUNICATION de la Commission au Parlement européen, au Conseil, au Comité économique et social européen et au Comité des régions, du 25 novembre 2020<sup>1</sup> qui s'intitule « Stratégie pharmaceutique pour l'Europe »

**Table des matières**

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | Chapitre 1 (introductif) « les médicaments – un écosystème solide à un carrefour important »   | 5  |
| 1.1. | Trop axé sur les médicaments « innovants » .....   | 5  |
| 1.2. | Pourquoi les médicaments tombés dans le domaine public doivent être pris en considération .....  | 6  |
| 2.   | Chapitre 2 « Répondre aux attentes des patients : parer aux besoins non satisfaits et assurer l'accessibilité et le caractère abordable des médicaments »  | 7  |
| 2.1. | Donner la priorité aux besoins médicaux non satisfaits .....   | 7  |
| 2.2. | Assurer l'accès des patients aux médicaments.....  | 8  |
| 2.3. | Assurer le caractère abordable des médicaments pour les patients et la viabilité financière et budgétaire des systèmes de santé .....  | 8  |
| 3.   | Chapitre 3 « Soutenir une industrie pharmaceutique compétitive et innovante ».   | 9  |
| 3.1. | Garantir un environnement propice à l'industrie européenne.....  | 9  |
| 3.2. | Favoriser l'innovation et la transformation numérique .....  | 9  |
| 3.3. | Un système réglementaire solide et flexible .....  | 9  |
| 4.   | Chapitre 4 « Renforcer la résilience : des chaînes d'approvisionnement diversifiées et sûres ; des produits pharmaceutiques durables sur le plan environnemental ; des mécanismes de préparation et de réaction aux crises » | 10 |
| 4.1. | Garantir l'approvisionnement en médicaments dans l'ensemble de l'UE et éviter les pénuries. ....   | 10 |
| 4.2. | Médicaments de qualité, sûrs et respectueux de l'environnement .....   | 13 |
| 4.3. | « Renforcer les mécanismes européens de réaction aux crises sanitaires ».....  | 15 |

<sup>1</sup> Référence SWD (2020) 286 final/25.11.2020

Préambule :

*Le système européen de régulation pharmaceutique a partagé les responsabilités entre États membres et la Commission européenne. Pour les médicaments anciens, leur gestion est de la responsabilité des États membres. Il est souhaitable que la France prenne des initiatives fortes pour mobiliser d'autres États membres de l'Union européenne afin de mieux coordonner des actions allant dans le sens des recommandations du présent document.*

*Ces actions nouvelles pourraient faire usage des mécanismes de coopération mis en place en 2016 par les chefs des agences nationales et l'EMA au sein de la « task force » chargée de fournir un soutien stratégique et des avis pour faire face aux ruptures et assurer la continuité des approvisionnements de médicaments ([HMA/EMA Task Force on the Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use](#)).*

*Cette coopération renforcée pour la disponibilité des médicaments anciens devrait pouvoir bénéficier du soutien législatif et financier de la Commission européenne et trouver sa place dans la création de la future HERA.*

## 1. CHAPITRE 1 (INTRODUCTIF) « LES MÉDICAMENTS – UN ÉCOSYSTÈME SOLIDE À UN CARREFOUR IMPORTANT »

### 1.1. Trop axé sur les médicaments « innovants »

Le chapitre introductif du document « [Stratégie pharmaceutique pour l'Europe](#) » est d'emblée axé sur l'innovation et il est bien difficile de trouver trace de la fragilité des médicaments anciens indispensables.

Les molécules anciennes, présentes sur le marché essentiellement sous le statut de médicaments génériques, sont toutes gérées au niveau des États membres. Même si les nouveaux opérateurs bénéficient, pour arriver sur les marchés, de procédures européennes d'enregistrement par reconnaissance mutuelle ou par 1<sup>ère</sup> évaluation coordonnée (procédure décentralisée) impliquant l'EMA (secrétariat du Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées dit CMDh)<sup>2</sup>, le cycle de vie de ces médicaments enregistrés nationalement est de la responsabilité des États membres.

Dans sa communication, la Commission européenne met en avant les progrès majeurs auxquels elle a été associée sur le plan réglementaire, en matière de traitements au cours des vingt dernières années<sup>3</sup>. Elle illustre son propos par l'introduction des produits de la biotechnologie ou des médicaments antiviraux pour le traitement de l'hépatite C chronique, les vaccins récents (notamment le premier vaccin contre Ebola), l'arrivée des thérapies personnalisées améliorant le pronostic de certains cancers ou encore les médicaments de thérapie innovante (MTI), c'est à dire les médicaments de thérapie cellulaire et génique.

La Commission est pleinement dans son rôle en incitant à une nouvelle approche de l'Union pour disposer d'une **industrie pharmaceutique innovante, forte et compétitive, puisque c'est une grande faiblesse identifiée notamment face aux USA**. Elle insiste avec justesse sur la nécessité d'adapter le système d'incitation afin de stimuler l'innovation dans les domaines où les **besoins de médicaments ne sont pas satisfaits**, comme le développement de nouveaux antimicrobiens. Elle insiste également à juste raison sur la nécessité de briser les cloisonnements afin que les différentes autorités publiques responsables de l'autorisation, de l'évaluation des technologies de santé, de la fourniture des soins, de l'assurance maladie et du financement travaillent de concert.

Elle aborde à la fin de son analyse la question des **médicaments critiques**. Il semble qu'elle réduise cette notion à ceux des médicaments d'urgence en cas de crise sanitaire (+ vaccins). Aussi la préservation du portefeuille ancien n'est jamais identifiée comme un enjeu important pour l'Europe et lorsqu'elle aborde, au chapitre 4.1, l'autonomie

---

<sup>2</sup> L'article 27 de la Directive 2001/83/ CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifié a institué un groupe de coordination chargé d'examiner toute question relative à une autorisation de mise sur le marché d'un médicament qui concerne au moins deux États membres, d'examiner toute question relative à la pharmacovigilance pour les médicaments autorisés par les États membres et toute question relative aux modifications des autorisations de mise sur le marché délivrées par les États membres. L'agence européenne du médicament assure le secrétariat de ce groupe de coordination - (JO L 311 du 28.11.2001, p. 67 et suivants)

<sup>3</sup> Encadré en page 1 de son chapitre 1 : les médicaments – un écosystème solide à un carrefour important.

stratégique « ouverte » en relais des conclusions du Conseil européen du 2 octobre 2020, aucun enjeu de localisation sur l'Europe n'est émis.

En conclusion, cette communication souffre de sa limitation sur l'innovation sans souci de la préservation des portefeuilles **de médicaments tombés dans le domaine public** et tout spécialement de ceux des médicaments anciens encore indispensables à ce jour.

## 1.2. Pourquoi les médicaments tombés dans le domaine public doivent être pris en considération

Dans notre rapport de 2018,<sup>4</sup> nous avons travaillé essentiellement sur un des aspects de l'indisponibilité des médicaments : celui de l'indisponibilité **de médicaments anciens et indispensables** considérés encore à ce jour nécessaires à la thérapeutique en dépit de l'apparition de médicaments innovants. En effet, la grande majorité des médicaments qui « sauvent » des vies, encore aujourd'hui, [et on a pu le constater lors du démarrage de la crise sanitaire de la Covid-19], sont des molécules chimiques tombées depuis longtemps dans le domaine public (et dont la première mise sur le marché se situe entre les années 1950 et les années 1980). C'est le cas effectivement de la plupart des médicaments de réanimation. C'est le cas aussi très largement des thérapeutiques anticancéreuses et des thérapeutiques associées.

Les firmes qui ont été à l'origine de ces molécules ont soit disparu, soit se sont fondues dans des groupes pharmaceutiques plus larges, lesquels se sont désengagés au fil du temps pour se concentrer sur le développement de nouvelles innovations, protégées par un brevet.

Ces molécules « anciennes » mais toujours aussi indispensables sont dorénavant largement mises sur le marché par une branche nouvelle de l'industrie pharmaceutique, celle dite des **médicaments génériques**, dont certaines firmes sont apparues *ex nihilo* dans les années 1990 et 2000.

**Ce marché des médicaments génériques** est très sensible à la loi **de l'offre et la demande**. Les firmes impliquées se livrent une concurrence recherchée par les pouvoirs publics. Cette concurrence est amplifiée sur le marché hospitalier dont les prix ne sont pas administrés. Ces médicaments tombés dans le domaine public font l'objet d'appels d'offres des acheteurs publics et privés.

Cette apparition des « génériques » et dorénavant des « biosimilaires » pour les médicaments de biotechnologie est largement plébiscitée pour diminuer les coûts pour les comptes sociaux.

En revanche, peu ont pris conscience que le développement du marché générique a été concomitant à, d'une part, **l'augmentation de la demande mondiale** et d'autre part, **l'augmentation des coûts de fabrication** ; ces derniers étant liés à l'augmentation constante du niveau des exigences, des nouvelles normes de qualité<sup>5</sup> et de sécurité des travailleurs ainsi que des normes environnementales. Nous notons que ces deux aspects sont totalement absents du texte de la Commission européenne.

Le marché ne peut à la fois avoir la vertu de faire baisser les coûts et de sécuriser les sources d'approvisionnement pour éviter des délocalisations et une perte d'autonomie européenne.

Comme lors des trente glorieuses, l'approvisionnement en continu en médicaments était devenu une sorte d'évidence, une non-question. Il a fallu du temps pour que les alertes lancées par l'Académie nationale de Pharmacie soient entendues. On observe que nos collègues hospitaliers en 2020, ont constaté que certains de leurs appels d'offre n'intéressaient aucun opérateur économique et sont restés sans réponses.

**La crise actuelle de la Covid-19 a malheureusement validé la justesse des analyses et des alertes académiques lancées à trois reprises depuis 2011.**

La prise de conscience des difficultés a certes commencé au niveau politique avant la Crise de la Covid-19, mais la crise sanitaire a agi comme un révélateur. Cette prise de conscience n'a sans doute pas été suffisante pour les médicaments anciens indispensables, comme le montre la « Stratégie pharmaceutique pour l'Europe ». Son économie générale est très largement ciblée sur les médicaments du futur et la place de l'Europe dans le concert de l'innovation mondiale.

Mais il faut rappeler qu'il y a deux objectifs stratégiques :

---

<sup>4</sup> Le rapport académique cite notamment les médicaments 'anciens' de réanimation, de cancérologie, d'infectiologie, neurologie, cardiologie, pédiatrie, dont la première mise sur le marché se situe entre les années 50 et les années 80.

<sup>5</sup> Normes de qualité qui se sont traduites par une évolution exponentielle des exigences posées dans les « Bonnes pratiques de fabrication »

- l'un concernant la place de l'Europe dans l'innovation future
- l'autre concernant l'importance de garantir une certaine indépendance pour répondre aux besoins des populations européennes en matière de fabrication de médicaments, en particulier pour ceux tombés dans le domaine public.

Dans le contexte géopolitique mondial assez tendu dans lequel nous nous trouvons, une de nos priorités devrait être de faire en sorte que l'Europe soit moins dépendante de marchés dispersés au niveau mondial. On pourrait se fixer un objectif commun d'indépendance pharmaceutique : par exemple, atteindre une capacité de production de 60 % des volumes consommés en Europe (matières premières et produits finis) **pour toutes les molécules indispensables tombées dans le domaine public** ou qui tomberont dans le domaine public et en surveillant que les 40 % restant ne soient pas concentrés sur un seul secteur géographique.

Cela signifierait par exemple :

- d'avoir les moyens de cartographier les chaînes d'approvisionnement des médicaments tombés dans le domaine public (médicaments génériques et médicaments biosimilaires) et faciliter l'implantation d'opérateurs en Europe si par molécule, on n'atteint pas cette capacité ;
- faire en sorte de prévoir un mécanisme, au moment où une nouvelle molécule tombe dans le domaine public, de faciliter l'implantation de capacité de production en Europe (médicaments de synthèse ou biosimilaires). On peut s'inspirer d'une mesure du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) des années 2000 qui a permis la localisation de certaines molécules par transfert du dossier de la firme princeps vers un opérateur « génériqueur » européen, avec fabrication en Europe.

Cependant, le frein essentiel est que, jusqu'à présent, les molécules « anciennes » tombées dans le domaine public depuis longtemps sont gérées principalement au niveau des États membres. D'où la difficulté de prendre ce sujet en compte dans la stratégie européenne de prévention des pénuries et de l'indisponibilité progressive des médicaments, tout simplement parce que c'est un marché que la Commission appréhende mal ou sur lequel elle ne peut pas agir sans le concours des États membres, et ces derniers eux-mêmes n'ont généralement pas défini une stratégie à long terme dans ce domaine.

L'approvisionnement continu en médicaments anciens indispensables ne sera pas assuré en Europe par les seuls mécanismes mis en place récemment et qui sont aussi repris par la Commission dans sa communication (Cf. chapitre 4.1), c'est à dire la déclaration anticipée des risques de ruptures ainsi que des obligations en termes de stockage (ces dernières pourraient même entraîner un effet pervers pour ces médicaments génériques à faible prix). Ce sont des mécanismes intéressants, mais dont la portée restera limitée, au détriment d'une politique de prévention. Une grande partie des médicaments récents de biotechnologie est fabriquée aux USA, au Japon. Est-ce que nous profiterons de la chute des brevets pour en relocaliser la production sur notre territoire européen ? En ce qui concerne **ces médicaments tombés dans le domaine public**, qu'ils soient anciens ou récents, notre souveraineté ne peut advenir qu'au travers d'une politique dynamique, volontariste, constante dans la durée. Les opérateurs économiques doivent être incités à investir sur le territoire européen. D'autant plus que les centres de décisions sont souvent désormais hors Europe. Cela nécessite de s'atteler à définir une politique spécifique pour une stratégie industrielle pharmaceutique appropriée et dédiée.

## 2. CHAPITRE 2 « RÉPONDRE AUX ATTENTES DES PATIENTS : PARER AUX BESOINS NON SATISFAITS ET ASSURER L'ACCESSIBILITÉ ET LE CARACTÈRE ABORDABLE DES MÉDICAMENTS »

### 2.1. Donner la priorité aux besoins médicaux non satisfaits

Ce chapitre envisage essentiellement les mesures pour la R&D et l'accès au marché des médicaments « innovants » tels que les antimicrobiens, et pour les maladies rares ou pour de faibles populations (pédiatrie). Les mesures n'ont pas d'impact ou peu sur les médicaments tombés dans le domaine public, et donc pas d'impact pour les médicaments anciens indispensables. Cependant, si les besoins doivent être satisfaits par de nouveaux médicaments, il faut faire attention que les besoins actuellement satisfaits ne soient pas fragilisés dans le futur.

## 2.2. Assurer l'accès des patients aux médicaments

### 1. Les initiatives phares ciblées largement sur les biosimilaires

Ici encore, la **sécurisation d'approvisionnement en médicaments anciens indispensables tombés dans le domaine public** n'est pas suffisamment abordée.

La Commission évoque essentiellement la question des nouveaux entrants en termes de médicaments biosimilaires. Ainsi, elle cite les génériques dans un paragraphe consacré presque exclusivement aux médicaments biosimilaires. Dans ce paragraphe, elle explique que son but est de supprimer les obstacles qui retardent leur arrivée sur le marché.

Mais on note qu'aucun mécanisme de **localisation de production de ces biosimilaires sur le territoire européen n'est proposé. On peut donc s'attendre dans l'avenir à avoir le même problème de non-localisation sur le territoire européen**. En effet, les molécules issues de la biotechnologie sont relativement peu fabriquées en Europe. Donc, nous resterons dépendants des pays tiers sur ce secteur clef.

Dans ce domaine, il faudrait arriver à créer de la **capacité de production** en Europe pour ces molécules tombées dans le domaine public dès lors qu'elles sont considérées comme indispensables pour le patient européen.

### 2. Les autres actions ciblées sur les approches innovantes pour l'achats de médicaments dans le cadre de l'initiative « Big Buyers »

La Commission appelle ici **les acheteurs publics** à concevoir des procédures de passation de marchés **intelligentes et innovantes**, dans lesquelles seraient introduites d'autres conditions que le seul prix.

Lorsqu'elle propose aux acheteurs publics d'ajouter un critère reposant sur *'une production respectueuse de l'environnement'*, elle semble ignorer que les budgets hospitaliers sont très contraints et qu'il est vain de demander aux seuls hôpitaux ou cliniques de faire les frais de cette politique vertueuse. Ces valeurs environnementales ont en effet un coût, qui a conduit les opérateurs industriels à délocaliser les productions dans les années 2000 dans des États moins regardants sur ce sujet, afin de proposer aux acheteurs publics européens des médicaments avec des coûts acceptables. Il est donc évident que cette question devrait être au cœur d'une stratégie générale, avec des propositions d'incitation qui ne soient pas à la seule charge des hôpitaux.

Par ailleurs, le texte européen n'aborde pas un certain nombre de sujets concernant les appels d'offres hospitaliers. Pour assurer un approvisionnement continu, les industriels doivent pouvoir anticiper les besoins sur un temps assez long. Cela permet aussi de conserver l'outil de fabrication opérationnel grâce à un volume de fabrication relativement constant, ce qui devient impossible lorsque les volumes d'appels d'offres sont démesurés (échelle nationale) avec des changements périodiques de grande amplitude, pouvant, en cas de perte d'un marché, amener l'industriel à se retirer du marché.

Pour bénéficier d'un assez grand nombre d'opérateurs industriels, il faut rechercher les modalités permettant notamment (Cf. Notre rapport de 2018) :

- la préservation de l'outil industriel voire l'innovation technologique pour l'optimiser ;
- la réduction des à-coups industriels (réduction des volumes de marchés pour éviter les changements brutaux) ;
- l'allongement de la durée des marchés ;
- l'allongement des délais entre l'accord sur un marché et sa mise en œuvre ;
- un allotissement optimisé des marchés. (une segmentation de la demande en plusieurs lots permet à plusieurs industriels de répondre à un appel d'offre pour le même produit)

## 2.3. Assurer le caractère abordable des médicaments pour les patients et la viabilité financière et budgétaire des systèmes de santé

La Commission aborde ici la viabilité financière et budgétaire des systèmes de santé. Elle y indique fort justement que les dépenses de médicaments en milieu hospitalier augmentent rapidement (20 à 30 % des budgets



hospitaliers) et surtout augmentent plus rapidement que les dépenses des achats au détail. Mais là, encore, n'est pas pris en compte ni soulevé le fait que, face à la progression des médicaments innovants (marché peu concurrentiel et souvent issus de la biotechnologie), dont les prix sont élevés, les **médicaments anciens, et tout spécialement les médicaments de synthèse chimique, constituent souvent la variable d'ajustement.**

Il est important de rappeler que les *politiques de prix, de paiement et de marchés publics* ne doivent pas aboutir progressivement à réduire le nombre **d'opérateurs sur le marché des génériques de médicaments anciens indispensables.**

### 3. CHAPITRE 3 « SOUTENIR UNE INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE COMPÉTITIVE ET INNOVANTE ».

#### 3.1. Garantir un environnement propice à l'industrie européenne

Ces mesures ne prennent pas en compte les spécificités des médicaments anciens.

#### 3.2. Favoriser l'innovation et la transformation numérique

Le document européen aborde ce sujet important mais l'analyse souffre de ne pas avoir identifié que, même pour **l'industrie « non innovante »**, c'est-à-dire celle qui produit des médicaments génériques, **les besoins d'innovations technologiques** existent, tant pour conserver une compétitivité que pour améliorer la robustesse des procédés de fabrication.

Les diverses enquêtes de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) ont ainsi montré que, dans bon nombre de cas, c'est faute d'investissement sur les outils de production ou sur les systèmes de management de la qualité, que progressivement l'outil de production se dégrade et aboutit parfois à l'arrêt des lignes de production les moins rentables, sans tenir compte de leur utilité thérapeutique.

La Commission souhaite l'émergence d'une **main d'œuvre qualifiée et spécialisée.**

Certes, cette mesure aura un impact aussi pour l'industrie du générique mais cela ne permettra pas de sécuriser l'approvisionnement par l'innovation technologique.

Pour faciliter les possibles relocalisations/localisations et maintenir, voire améliorer, l'outil de production existant, il faut faire émerger des mesures propres à cette fin. C'est une des raisons pour lesquelles l'Académie nationale de Pharmacie, dans son rapport de 2018, proposait par exemple *« un crédit d'impôt-production pour encourager la relocalisation de l'outil industriel pour les matières actives et les formes pharmaceutiques notamment injectables en incluant, si nécessaire, le redéveloppement de procédés environnementaux compatibles »*.

Si les efforts d'amélioration des procédés et de la mise aux normes (BPF tout spécialement et environnement), ne peuvent être soutenus, alors de fait, on abandonne l'idée d'une stratégie allant dans le sens d'une plus grande indépendance de l'Europe. Les médicaments importés qui ne supportent pas les mêmes contraintes environnementales resteront certainement longtemps meilleur marché.

A titre d'exemple, à l'heure actuelle, la profession pharmaceutique européenne investit sur l'apport du digital 4. 0 et de l'intelligence artificielle pour améliorer la maintenance des matériels, améliorer les délais et aussi la performance de certains contrôles répétitifs et délicats (par exemple, la contamination particulaire) pour consolider les processus de fabrication, de libération des lots, éviter les périodes de maintenance, souvent longues, avec arrêt de production.

Mais le risque est que les industriels qui y auront accès seront ceux qui auront les moyens d'investir (l'industrie d'innovation) et l'on peut craindre que ce soit inaccessible à l'industrie du générique.

L'innovation doit être accompagnée **tout au long du cycle de vie des produits** et les opérateurs européens doivent tirer bénéfice de cette stratégie pour sécuriser la production en Europe au bénéfice des patients européens.

#### 3.3. Un système réglementaire solide et flexible

Ce chapitre est important car les mesures réglementaires concrètes pourraient avoir un impact sur les médicaments anciens/médicaments génériques.

La plupart des mesures proposées par la Commission sont très judicieuses telles que :

- un processus d'évaluation unique, dans l'ensemble des États membres pour les substances actives utilisés pour différents médicaments génériques (dossiers permanents des substances actives, Certificats de conformité à la Pharmacopée européenne) afin de faciliter leur autorisation et la gestion de leur cycle de vie ;
- une meilleure utilisation des informations sur les produits sous format électronique (ePI) pour faciliter la fourniture d'information sur les médicaments aux professionnels de santé et aux patients dans l'environnement multilingue de l'UE. On peut penser ici à la possibilité de l'usage du QR Code en remplacement des notices papiers. On pense à la possibilité d'avoir un conditionnement « européen » passe partout. Mais la Commission ne cite pas explicitement ces mesures ;
- la réaffirmation de la volonté de simplifier et rationaliser les procédures d'autorisation et de suivi des médicaments. Comme exemple, le processus de variations des AMM. Le processus ICHQ12 va dans le même sens et doit être valorisé par les États membres ;
- la mise à profit de l'expérience COVID-19, en réfléchissant à introduire ce que l'on désigne dans le jargon réglementaire par la « rolling-évaluation » ;
- une mesure intéressante concernant des médicaments déjà sur le marché et qui ont encore du potentiel : « la Commission soutient les initiatives visant à améliorer les connaissances réglementaires des chercheurs universitaires et des parties prenantes sans but lucratif au moyen de conseils scientifiques et réglementaires, de sorte que les données cliniques qu'ils génèrent puissent être utilisées à la **réaffectation des médicaments non protégés par un brevet** à de nouveaux usages thérapeutiques. L'engagement et le partenariat de l'industrie dans ce processus seront encouragés ».

Il aurait également été utile de montrer l'intérêt de travailler à la rationalisation des formules et des dosages des anciennes formules, rationalisation qui faciliterait la gestion des portefeuilles et accroîtrait les possibilités de dépannage entre les États membres lorsqu'un médicament générique est en rupture.

#### 4. CHAPITRE 4 « RENFORCER LA RÉSILIENCE : DES CHÂÎNES D'APPROVISIONNEMENT DIVERSIFIÉES ET SÛRES ; DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES DURABLES SUR LE PLAN ENVIRONNEMENTAL; DES MÉCANISMES DE PRÉPARATION ET DE RÉACTION AUX CRISES »

##### 4.1. Garantir l'approvisionnement en médicaments dans l'ensemble de l'UE et éviter les pénuries.

###### ► Éviter les pénuries

La Commission aborde ici les pénuries de plus en plus fréquentes pour *les produits qui sont présents sur le marché depuis de nombreuses années et dont l'usage est répandu*.

Toutes les mesures de ce chapitre vont dans le bon sens, avec un objectif de sécurisation en **médicaments critiques**.

La Commission utilise le terme de *médicaments critiques*. Cette désignation de médicaments critiques fait référence en fait à l'expérience récente dans le contexte de la crise sanitaire avec des problèmes d'approvisionnement notamment en médicament d'urgence/ réanimation. Il faut bien sûr ne pas se limiter à cet aspect très conjoncturel de la crise actuelle mais s'intéresser à l'ensemble des classes thérapeutiques.

La notion de « critique » serait à préciser mais dans la mesure où la Commission indique (Cf. Encadré en *Infra*) qu'elle envisage pour ces produits de faciliter la « *passation conjointe de marchés* » on peut penser que cette désignation ne recouvre pas complètement le même périmètre que celui défendu par l'Académie nationale de Pharmacie avec la notion de *médicaments anciens indispensables*.

Pour autant, les objectifs poursuivis peuvent bénéficier de façon accessoire à la sécurisation de certains *médicaments anciens indispensables*.

### ► Autonomie stratégique

On notera que la Commission, en relai des conclusions du Conseil européen du 2 octobre 2020, évoque une **autonomie stratégique ouverte** (sic) de l'Union. Le qualificatif « ouverte » laisse penser que l'on ne vise pas à l'autonomie franche. Difficile pour les instances européennes d'annoncer des mesures qui pourraient être en contrariété avec les accords de l'OMC.

Extraits choisis

[...]

*« Le renforcement de l'autonomie stratégique ouverte de l'Union dans le domaine des médicaments nécessite des actions visant à recenser les dépendances stratégiques en matière de santé et à proposer des mesures pour les réduire, y compris, éventuellement, en diversifiant les chaînes de production et d'approvisionnement, en garantissant la constitution de stocks stratégiques et en encourageant la production et les investissements en Europe.*

[...]

*Les mesures législatives pourraient consister à imposer des obligations plus strictes à l'industrie afin de garantir l'approvisionnement en médicaments, la notification plus précoce des pénuries et des retraits, une transparence accrue des stocks tout au long de la chaîne d'approvisionnement et un renforcement du rôle de coordination de l'EMA dans le suivi et la gestion des pénuries.*

*Ces mesures seront complétées par une coopération renforcée entre les États membres, par exemple pour améliorer les approches et stratégies en matière de passation de marché, de passation conjointe de marchés pour les médicaments critiques et la coopération à l'échelle de l'UE en ce qui concerne les outils et instruments d'élaboration des politiques nationales en matière de prix et de remboursement. Pour les produits peu fabriqués ou à usage limité, de nouveaux modèles de contrats commerciaux et/ou de paiement seront essentiels.*

[...]

*La pandémie a montré que les pouvoirs publics n'avaient pas souvent accès à des informations complètes sur la structure des chaînes de production et d'approvisionnement. Une réaction appropriée en cas de crise nécessite des chaînes d'approvisionnement résilientes et suffisamment diversifiées qui opèrent dans un environnement commercial prévisible et efficace dans l'utilisation des ressources. »*

### ► Plus grande anticipation des ruptures

Concernant la mise en place d'un cadre législatif, la proposition de permettre aux Autorités d'être au courant plus vite des risques de ruptures, pour mieux réagir, est intéressante.

La France dispose déjà d'un cadre très précis en la matière. Un récent Décret (no 2021-349 du 30 mars 2021) (à la suite de la loi du 26 janvier 2016) précise les conditions de détermination des stocks de sécurité destinés au marché national (2 mois pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur voire plus pour des cas particuliers).

Cela reste une politique en réaction et non en anticipation (on dirait, en gestion de la qualité, qu'on prend le problème côté « actions correctives » sans l'accompagner d'« actions préventives »).

Cela ne changera pas fondamentalement la situation. Il faudra gérer une pénurie.

Cela permet aux Autorités d'avoir plus de temps pour organiser les importations de médicaments étrangers (en provenance d'autres États membres et de pays tiers) et compenser les ruptures annoncées mais cela ne résoudra pas la fragilité intrinsèque de l'Europe et ne sécurisera pas la viabilité de certains médicaments anciens dont la rentabilité s'essouffle.

### ► Les sources de pénuries

La Commission cite ce qu'elle considère comme les sources de pénuries fréquentes :

- les stratégies de commercialisation [*Sic* - sans plus de précision] ;
- le commerce parallèle ;
- la rareté de certaines substances actives et de matières premières ;
- la faiblesse des obligations de service public ;
- les quotas d'approvisionnement ;
- des questions liées à la tarification et au remboursement.

Il est symptomatique qu'elle n'identifie pas aussi :

- certaines politiques d'appels d'offre ;
- l'impact de la multiplicité des formules et des étiquetages pour une même DCI, qui ne permet pas aux usines d'optimiser et de rationaliser - qui multiplie les risques d'erreurs - empêche une différenciation

retardée, pour mieux fluidifier le marché européen et incite à supprimer des formulations sur certains marchés ;

- l'impact des changements des normes BPF (l'impact de la prochaine modification de l'annexe I sur les injectables préoccupe les spécialistes et les industriels concernés), sans flexibilité d'approche pour la mise en œuvre, lesquels peuvent amener certains industriels à renoncer à poursuivre certains types de fabrication ou supprimer des formes/dosages.

Ces points devraient être pris en considération.

La Commission indique par ailleurs qu'elle a lancé une étude en vue de recenser les causes profondes des pénuries, pour servir de base à l'évaluation et la révision de la législation en vigueur.

### ► **Transparence des stocks et transparence des chaînes d'approvisionnement**

La Commission s'axe beaucoup sur la **transparence accrue sur les stocks** tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Quand on connaît les raisons de la pénurie en corticoïdes par voie orale en France<sup>6</sup> qui a fait apparaître que sur 10 opérateurs (10 spécialités concurrentes), 9 faisaient appel au même façonnier, on peut considérer que la connaissance des stocks aurait été inefficace à prévenir la pénurie sèche. Donc, avoir une meilleure transparence sur les stocks, même complétée d'une obligation de déclaration anticipée en cas de risque de rupture ne sera pas déterminante pour endiguer le phénomène.

Il faut surtout obtenir une transparence accrue **des chaînes d'approvisionnement**. Sur ce sujet, la Commission évoque « **un processus volontaire** ». Il faut, au contraire le rendre obligatoire, en particulier pour les médicaments critiques ou indispensables (tels que définis par l'AnP).

**Ces informations sont disponibles** dans les états de lieux pharmaceutiques auxquels sont astreints tous les établissements de fabrication en Europe. La France a étendu cette obligation **aux exploitants** (Cf. extrait de la fiche B<sup>7</sup>, ci-dessous, page 11). Il faut étendre cette obligation à tous les titulaires européens. Dès lors, les États membres et l'EMA détiendraient et consolideraient, presque en temps réel, ces informations pour toutes les spécialités commercialisées (au moins les médicaments critiques) sur chaque marché.

**B.3. Produits exploités dans l'année incluant la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM\*) faisant l'objet ou non d'un plan de gestion des pénuries (PGP\*\*)**

| Dénomination de la spécialité | CIS | Dénomination commune (DCI) | Type d'AMM | Titulaire de l'AMM | Site(s) de production / sites de production alternatif(s) | Site(s) de conditionnement primaire | Site(s) de conditionnement secondaire | Site d'importation | Site(s) de contrôle | Site(s) d'échantillonnage | Site(s) de certification | Substance active | Site(s) de fabrication de la substance active | MITM (oui/non) | PGP (oui/non) |
|-------------------------------|-----|----------------------------|------------|--------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|---|----------------|---------------|
|                               |     |                            |            |                    |   |                                     |                                       |                    |                     |                           |                          |                  |   |                |               |

\* défini à l'article L. 5111-4 du CSP  
 \*\* défini à l'article L. 5121-31 du CSP

Ce tableau téléchargeable sur le site de l'ANSM est à annexer à la fiche B EXPLOITANT

Dans le cas ci-dessus mentionné des corticoïdes, les informations étaient détenues par l'ANSM mais non exploitées car les états des lieux étaient sous format PDF non exploitable. Il faut créer au niveau des États membres **une base de données** qui soit actualisée annuellement par les titulaires (ou les exploitants en France) et soit interactive au niveau européen, au moins pour les médicaments critiques ou indispensables selon l'AnP. Il faut encourager les États membres à se coordonner sur ce sujet et débloquer un financement européen pour le faire.

<sup>6</sup> Pour la prednisonne et la prednisolone, il y a eu un problème de fabrication non pas du principe actif, mais du produit fini. La production principale venait d'un seul façonnier français. Une partie de la production venait aussi d'une entreprise grecque. Il y a eu concomitamment deux problèmes : d'une part, un problème de capacité de production de l'entreprise française face au problème de qualité de l'entreprise grecque. De plus, il y a eu des phénomènes de report : une tension sur un des produits a conduit les pharmaciens et les prescripteurs à se reporter sur une autre forme, avec parfois de la sur-commande de certains grossistes et pharmaciens. Par effet domino, on s'est retrouvé avec des produits en tension sur toute la chaîne

<sup>7</sup> <https://ansm.sante.fr/page/soumettre-letat-annuel-dun-etablissement-pharmaceutique>

Il doit en effet être possible de prévoir une base recensant les opérateurs de la « Supply Chain » (chaîne d’approvisionnement) par spécialité avec une codification unique pour chaque fournisseur de principes actifs et pour chaque usine pharmaceutique. Chaque État détiendrait sa base, et l’EMA pourrait interroger chaque base pour réconcilier les données par couple substance active/opérateur et couple formes/dosages de médicaments/façonnières pour en connaître la localisation. Cette analyse transverse permettrait de mieux identifier les risques en matière d’approvisionnement pour garantir l’autonomie de l’UE, au moins sur les produits indispensables.

De plus, en ayant ces informations sur les chaînes d’approvisionnement, la Commission pourrait négocier en position d’expert dans le cadre de l’OMC.

## 4.2. Médicaments de qualité, sûrs et respectueux de l’environnement

Dans ce chapitre, il est intéressant de noter que la Commission a pour objectif d’analyser « *l’incidence réglementaire de nouvelles méthodes de fabrication émergentes telles que la fabrication décentralisée ou continue. Ces méthodes génèrent de nouveaux modèles de fabrication, favorisant la fabrication magistrale plutôt que la fabrication industrielle. Tout en accélérant les délais de production, elles créent de nouveaux défis en termes de qualité, d’inspection et de surveillance appropriées* ».

Cependant, la Commission n’évoque pas les cas d’augmentation presque exponentielle de la demande en cas de crise pour les médicaments critiques (ceux qui répondent aux besoins de la crise sanitaire du moment). On peut penser que cette réflexion sera faite dans le cadre de la création de l’HERA.

### ► les coefficients multiplicateurs

En mars 2020, en France, au moment de ce qu’il est convenu d’appeler la « première vague » de la pandémie, la consommation de médicaments d’anesthésie-réanimation a été multipliée par un facteur de 3 à 90 selon les médicaments, en seulement deux ou trois semaines (Données GERS/DGS résumées dans le petit tableau ci-après, par grandes classes thérapeutiques).

| Les classes ou les types de produits | Coefficient multiplicateur, la dernière semaine de mars, par rapport à la 1 <sup>ère</sup> semaine de mars |
|--------------------------------------|--|
| Curares                              | 9  |
| Adrénaline                           | 5  |
| Hypnotiques                          | 3 à 8  |
| Antibiotiques                        | 3 à 8  |
| Morphine                             | 3  |
| Hydroxychloroquine                   | 90   |
| Azithromycine                        | 30   |

Ces chiffres illustrent clairement le fait, qu’à moins de disposer d’une organisation adéquate et de plans d’anticipation rôdés, il est irréaliste de s’attendre à pouvoir faire face facilement à des telles augmentations des besoins.

Qui plus est, comme, dans le cas d’espèce, beaucoup des médicaments critiques sont sous forme de préparations injectables, dont le cycle de fabrication est souvent de plusieurs semaines.

La sous-traitance des fabrications doit aussi faire face aux contraintes de la planification des productions, souvent faites avec une anticipation de 12 à 18 mois.

De plus, la question de la disponibilité des outils de production se pose, dans un contexte mondial de capacité de production insuffisante pour les injectables et produits lyophilisés. L’expérience récente a encore montré que la disponibilité des excipients et des matériaux de conditionnement (ampoule, bouteille, flacon, bouchon, opercule, emballage, etc.) est un facteur limitant également.

Ainsi, anticiper des stockages de médicaments à la hauteur de ces coefficients multiplicateurs sous leur forme pharmaceutique définitive et prête à l'emploi, est irréaliste à plusieurs titres :

- ✓ sous leur forme finale, la plupart des médicaments pour la voie parentérale ont un délai de péremption assez court (**entre 18 mois et 3 ans**) ;
- ✓ les volumes seraient considérables ; or, les lieux de stockage en conditions de température contrôlée sont comptés et relativement restreints (voire déjà en situation saturée, quel que soit le pays concerné) ;
- ✓ gérer des stocks dormants demande, pour éviter une perte sèche à péremption des produits, une gestion très difficile pour les réintroduire dans le flux général hospitalier sans perturber les plans d'approvisionnement gérés par les pharmacies à usage intérieur des hôpitaux, plans qui obéissent à des contraintes fixées d'avance dans les cahiers des charges signés avec les fournisseurs à l'issue des appels d'offres ;
- ✓ peu de pays, voire aucun, ne pourrait se permettre un tel investissement, une telle immobilisation financière, sans augmenter de façon significative les dettes des États et des organismes de protection sociale, avec des impacts à terme sur le niveau de vie des populations et donc in fine sur leur santé.

Il est donc vivement recommandé de réfléchir autrement qu'en recourant à des scénarios de sur-stockage de produits finis.

La Commission, contrairement à la Recommandation 30 du récent rapport des parlementaires européens<sup>8</sup> ne propose pas de « *créer un ou plusieurs établissements pharmaceutiques européens à but non lucratif et d'intérêt général, capables de produire des médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique pour les soins de santé, en l'absence d'une production industrielle existante, afin de compléter et garantir la sécurité d'approvisionnement et de prévenir les éventuelles pénuries de médicaments en cas d'urgence [...]* ». <sup>9</sup>

Elle envisage davantage la solution passant par l'HERA (point 4.3). Cependant, la question reste entière de la compensation rapide à toute « sur demande » qu'elle soit passagère ou plus longue. Comment faire en sorte que des firmes ou d'autres établissements publics existants (on pense à certaines grosses pharmacies centrales hospitalières) puissent rapidement venir en compensation.

### **Adaptabilité par le management du risque**

Tout d'abord, cela signifie qu'il faudrait repérer les établissements de fabrication qui pourraient venir en compensation de lots de médicaments de formes pharmaceutiques prédéterminées, sans compromis sur la qualité finale. Il faudrait repérer les usines en Europe capables de fabriquer des formes pharmaceutiques aussi différentes que des comprimés à libération immédiate, des comprimés à libération prolongée, des comprimés orodispersibles, des formes injectables classiques, des formes lyophilisées, etc. Et il faudrait avoir la capacité de mettre en œuvre rapidement un ensemble de processus de façon accélérée dès que la rupture est "annoncée", voire déjà constatée. Cependant, cela nécessite quelques semaines, voire quelques mois... et c'est précisément cette notion de réactivité, diversité des formes et des compétences qui supposent une organisation et un système de management de la qualité "adapté". Cette adaptation, cette réactivité, n'est pas dans « l'ADN » initial du corpus des BPF-bâti pierre après pierre, depuis les années 1980.

Un des premiers exemples de cette inadaptation au contexte de crise et de rareté du produit nous est offert dans l'annexe 15 de ces BPF. Cette annexe 15 prévoit « *qu'un minimum de trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puisse constituer une validation du procédé* » de fabrication avant de pouvoir libérer les lots à destination des patients. Cette exigence à elle-seule constitue une barrière infranchissable à toute réactivité en cas de crise puisque, dans cette éventualité, il faudrait pouvoir prendre le relai dans les deux à trois semaines, ce qui est incompatible avec ce processus de validation/qualification qui prend plusieurs mois.

---

<sup>8</sup> RAPPORT sur la pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent (2020/2071 (INI)) du Parlement européen, Commission de l'environnement, de la santé publique et de la sécurité alimentaire Rapporteur : Nathalie Colin-Oesterlin - 22 juillet 2020

<sup>9</sup> Il s'agit bien sûr des produits finis et non des principes actifs.

Cependant, les paradigmes initiaux sont en train d'évoluer vers une nouvelle conception du management de la qualité, depuis la négociation des Guidelines ICH<sup>10</sup> Q8, ICH Q9, ICH Q10. Avec ces nouvelles guidelines, l'objectif des Autorités de santé est de parvenir « à une production pharmaceutique efficace au maximum, flexible, pouvant produire des produits de qualité, sans surveillance réglementaire excessive ».

Ces trois guidelines, et ceux qui suivent (ICH Q 11 et 12 notamment), ne sont pas encore « opposables », même si ICH Q9 et ICH Q10 ont été introduites dans le guide français des BPF à titre documentaire et optionnel.

Il faut parvenir à un système de management de la qualité (SMQ) "optimisé" et établi sur la base d'une analyse de risque qui permettrait de proposer des stratégies, en matière de gestion de la qualité et de la gestion du risque qualité, différentes des pratiques établies depuis trois décennies.

Il convient également de raccourcir ces délais dans le cas d'espèce, sans faire de compromis sur le résultat attendu, c'est-à-dire la qualité du produit et la sécurité du patient. Il faut pouvoir valider un procédé de fabrication pour avoir la capacité de livrer des lots sûrs en deux à trois semaines.

On note que l'annexe 15 suscitée prévoit « qu'un nombre de lots différent peut être justifié en tenant compte du fait que les méthodes de fabrication utilisées sont standards, ou que des produits ou procédés similaires sont déjà utilisés sur le site ». Par ailleurs, des lots industriels pilotes pourraient valablement remplacer les lots industriels dès lors qu'ils ont fait l'objet d'une bonne analyse de risque.

Sur la base de ces nouvelles approches, rien n'empêcherait de prévoir d'établir, pour chacun des médicaments critiques, voire pour une liste de médicaments anciens indispensables plus large, des **protocoles particuliers anticipés, permettant une transposition industrielle rapide sur d'autres lieux de fabrication et par d'autres opérateurs que ceux initialement enregistrés.**

L'idée serait alors de proposer une approche privilégiant la préparation de dossiers « *mock-up*, » pour emprunter un mot du vocabulaire informatique, anticipant par procédé de fabrication, les éléments de contrôle à suivre, pour permettre *in fine* la libération des lots à partir de critères prédéfinis ainsi que les éléments généraux au service de l'adaptabilité de l'outil (validation des procédés de nettoyage, etc.).

Concernant ces médicaments indispensables, il est donc souhaitable que rapidement une réflexion soit amorcée au niveau européen avec les agences des États membres pour aboutir à un *corpus* de recommandations applicables à ces situations particulières de transposition/transfert de production et d'émettre des propositions de protocoles de transposition industrielle et de libération des lots. Ce dispositif pourrait être étendu à des médicaments dont la situation de pénurie a été reconnue comme ayant été déjà rencontrée.

Ces réflexions doivent non seulement s'intéresser **aux éléments de fabrication** mais **aller jusqu'au mode de preuve de l'équivalence des médicaments fabriqués avec les formulations sur le marché**, si les firmes intégrées à ce dispositif d'urgence ne disposaient pas de l'accord d'un fabricant « princeps » pour travailler sur sa formule.

### 4.3. « Renforcer les mécanismes européens de réaction aux crises sanitaires »

Dans ce paragraphe, la Commission prône l'établissement d'une Autorité européenne d'intervention en cas de crise sanitaire (HERA). Cet organisme pourra coordonner les opérations tout au long de la chaîne de valeur, une fois identifiés les problèmes à résoudre en cas de crise, donc à un événement difficile à anticiper.

---

<sup>10</sup> Sigle anglo-saxon de l'Association Conférence internationale sur l'harmonisation. La Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) a été créée en 1990 par les autorités de réglementation pharmaceutique et les laboratoires pharmaceutiques de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis dans le but de définir et d'harmoniser certaines des normes à appliquer pour la mise au point des nouveaux médicaments. À l'origine, l'ICH est une initiative tripartite regroupant originellement les six organisations réglementaires et industrielles en Europe, aux États Unis et au Japon. À ce jour, cette conférence a publié plus de 45 textes de référence qui précisent les conditions techniques à respecter pour des étapes spécifiques du processus de développement et d'enregistrement des médicaments. L'harmonisation est réalisée grâce à l'élaboration de directives (guidelines) *via* un processus de consensus scientifique entre les représentants des agences réglementaires et les experts de l'industrie travaillant côte-à-côte. En octobre 2015, cet espace informel de concertation a été restructuré et l'association ICH a été fondée permettant à tout pays souhaitant intégrer ce « conseil d'harmonisation » de participer à l'élaboration des textes. La mission de l'ICH est donc maintenant d'atteindre une plus grande harmonisation dans le monde entier en matière de qualité, sécurité et efficacité des médicaments et permettre un enregistrement par les autorités de la manière la plus efficace possible en évitant le plus possible les redondances pour épargner les ressources. L'association ICH a été basée en Suisse pour permettre un travail en collaboration avec l'OMS

Toute l'ambiguïté réside dans le périmètre d'actions de cette Autorité. L'HERA a essentiellement pour objectif de combler les lacunes dans les infrastructures de préparation et de réaction aux crises de l'Union et de renforcer les opérations tout au long de la chaîne de valeur. Il est évidemment essentiel que l'HERA, comme la BARDA aux États-Unis, se saisisse aussi des problématiques de crise endémique de ruptures sur les médicaments anciens. Pour cela il conviendra de bien définir les interfaces avec les organismes existants comme l'EMA, l'EDQM, etc.

\* \*  
\*