

Proposition de loi visant à assurer la continuité du traitement et à renforcer la chaîne du médicament

En 2017, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a reçu 530 signalements de traitements « essentiels » en rupture de stock ou en tension d'approvisionnement. Un triste record qui doit nous faire prendre conscience d'une réalité inquiétante en pleine expansion et qui soulève des questions majeures de santé publique. De nombreux médicaments d'intérêt vital sont concernés par ces pénuries à répétition : anticancéreux, antibiotiques, anesthésiants, anti-allergiques, vaccins dont le BCG pour les nourrissons. La liste est longue. Une carence qui touche aussi certains médicaments à usage quotidien et pour lesquels l'Ordre national des Pharmaciens tire la sonnette d'alarme tout en ayant mis en place, en 2016, Dp-Rupture, un outil intéressant qui prend la forme d'un système d'alerte directe entre les pharmacies et les industriels. Source d'angoisse extrême pour les patients, cette situation, dont les conséquences sont souvent dramatiques pour ceux souffrant, notamment, de pathologies chroniques, n'est pas acceptable. Si des solutions de substitution peuvent heureusement être envisagées de manière temporaire, les risques pour la santé sont importants, notamment au regard des problèmes d'efficacité et de tolérance.

L'indisponibilité récurrente de certaines classes thérapeutiques conduit ainsi à des pertes de chance inadmissibles pour les patients mais elle met aussi en danger la santé publique en alimentant la perte de confiance de nos concitoyens dans le système de santé. C'est particulièrement le cas des vaccins, comme la pénurie récemment observée du Pneumovax qui suscite l'incompréhension des patients et dont les stocks insuffisants sont susceptibles de remettre en cause la fragile adhésion de certaines populations à la stratégie vaccinale. Les pharmaciens d'officine, en particulier, témoignent d'un fort sentiment de frustration et de stress chez les patients concernés, qui renforcent la méfiance envers les laboratoires, mais également à l'encontre des pouvoirs publics. Mais qu'elles en sont les causes ? Elles sont multiples.

D'abord la délocalisation pour réaliser des économies d'échelle et la concentration de la production, en effet, 70 % des principes actifs, les molécules à la base des traitements, sont fabriqués aux États-Unis ou en Asie, sur un nombre restreint de sites. Au moindre problème dans une usine, plus de médicaments voire même un « effet domino » sur d'autres médicaments plus complexes qui dépendent de ces molécules pour leur fabrication. C'est ce qui s'est produit avec le Sinemet, un anti-Parkinson utilisé par plus de 40 % des malades français. La seule unité de production, aux États-Unis, a dû fermer ses portes, le temps de se remettre aux normes. Idem pour le ImmuCyst, des travaux de rénovation de son site de fabrication au Canada ont entraîné une baisse importante de la production. Le phénomène est aggravé par le principe du flux tendu. Pour éviter les pertes, limiter les coûts, les laboratoires réduisent au maximum les stocks, alors que la demande mondiale et l'exigence de qualité augmentent. Et quand les quantités sont trop limitées, ils préfèrent vendre aux pays les plus offrants.

Dans le même temps, le marché pharmaceutique poursuit un mouvement de concentration qui fragilise fortement sa capacité à répondre de façon réactive à des incidents de production ou des aléas de la demande. Ensuite, la baisse de la rentabilité de certains médicaments anciens peut aboutir à leur retrait du marché. Les laboratoires invoquent l'« effet de ciseaux » entre la baisse continue du prix de certains de leurs médicaments et l'augmentation des coûts de production associés, ce qui explique que l'exploitation de certains de ces produits ne soit plus suffisamment rentable pour les industriels. Est en particulier pointée par les fabricants l'introduction régulière de nouvelles obligations réglementaires, comme la sérialisation ou la

mise en place de cotisations environnementales, qui peuvent miner la rentabilité d'un produit et aboutir à des arrêts de commercialisation.

Enfin, il est parfois évoqué des stratégies de raréfaction des produits de la part de quelques laboratoires, leur permettant de faire pression pour obtenir une hausse de leur prix. Cette pratique est difficilement démontrable même si la logique est, quant à elle, parfaitement intelligible dans un environnement extrêmement concurrentiel et très lucratif. Dans ce contexte la France et l'Europe sont vulnérables car fortement dépendantes des industries de santé situées hors de leurs territoires. Et, face aux incidents de production et à l'accroissement de la demande mondiale, la perte d'indépendance sanitaire est très préoccupante pour notre pays et pour l'Europe. C'est pourquoi, la réponse ne peut être uniquement franco-française mais devra aussi faire l'objet d'une stratégie commune avec nos voisins et partenaires afin de peser face aux laboratoires en opérant une convergence de la définition même de rupture et de médicament essentiel tout en créant les conditions d'une production pharmaceutique de proximité favorisant les relocalisations notamment en France. Dans cette attente, des solutions nationales ont déjà été mises en œuvre pour tenter de faire face à ce phénomène de pénurie persistante. Les premiers jalons posés en 2012 prévoient une définition des situations de pénuries et la mise en place d'obligations de signalement et de service public. Puis 2017 a vu la première application de mesures de prévention contraignantes à travers les plans de gestion des pénuries (PGP) prévus par la loi « Santé » du 26 janvier 2016.

En première analyse, la France dispose d'un arsenal juridique solide et considérablement renforcé au cours des six dernières années. Notre pays se distingue ainsi, dans l'Union européenne, comme l'un des seuls États membres à définir explicitement et sur la base de critères objectivables les notions de ruptures d'approvisionnement, de ruptures de stock et de médicaments essentiels. En matière de stratégies de prévention et de gestion des ruptures, la France a donc innové avec le concept de plan de gestion des pénuries, qu'elle a été conduite à présenter à ses partenaires européens à deux reprises d'autant que le dispositif réglementaire français a également la particularité de préciser les obligations respectives de chaque acteur de la distribution et de la dispensation pharmaceutiques (fabricants, dépositaires, grossistes-répartiteurs, pharmaciens responsables, pharmaciens hospitaliers, pharmaciens d'officine). Les résultats demeurent toutefois limités à ce stade, pour essentiellement deux raisons. En premier lieu, les effets des modifications apportées par la loi du 26 janvier 2016 ne se sont pas encore matérialisés, les PGP n'étant exigibles que depuis le 22 janvier 2017. Le ministère de la santé, l'ANSM et les acteurs du secteur ne disposent pas encore du recul suffisant pour apprécier l'efficacité des différentes mesures mises en œuvre. En second lieu, le dispositif législatif et réglementaire français ne permet pas d'agir directement sur les origines des ruptures lorsque celles-ci interviennent en amont de la distribution du médicament, au stade de sa fabrication. Ainsi, le dispositif actuel est encore perfectible et c'est sur ce point que se propose d'intervenir la présente proposition de loi,

Face aux situations de pénurie, il nous faut retrouver davantage d'autonomie et pour cela il est nécessaire de favoriser la relocalisation de la production, notamment par des incitations fiscales très ciblées. Or la mise en place d'un crédit d'impôt peut se révéler coûteuse pour les finances publiques, qui bénéficie déjà à l'industrie pharmaceutique pour un montant de 476 millions d'euros en 2012. Ce type de dispositif, qui suscite généralement des effets d'aubaine importants, peut dans certains cas conduire à l'annulation de la dette fiscale d'une entreprise au titre de l'impôt sur les sociétés et à l'apparition d'une créance pour l'État, lorsque les dépenses éligibles sont suffisamment significatives et les revenus déclarés en France limités. Dans ces conditions, il serait pertinent de développer une expérimentation, sur une période de cinq ans, de mesures

d'exonérations plus ciblées, en faveur des entreprises qui s'engageraient sur des investissements consacrés au développement de nouvelles capacités de production situées en France et destinées à produire des médicaments et substances pharmaceutiques actives considérées comme stratégiques pour la sécurité sanitaire française et européenne (article 1). Les dépenses éligibles excluraient les investissements de pure maintenance ou d'adaptation aux standards réglementaires de qualité.

Ces exonérations prennent la forme :

- d'un abattement, modulable en fonction du niveau de dépenses d'investissement éligibles déclarées chaque année, sur le chiffre d'affaires déclaré au titre de la taxe sur le chiffre d'affaires des produits remboursables.
- et d'une exonération partielle ou totale et limitée dans le temps de la taxe foncière sur les propriétés bâties, décidée par les collectivités territoriales du ressort géographique du projet d'investissement.

En outre, il est possible d'agir afin d'éviter le désengagement des laboratoires sur les médicaments essentiels peu rémunérateurs. Les industriels du médicament proposent depuis plusieurs années d'identifier un mécanisme de revalorisation raisonnable du prix pour les médicaments dont l'absence de rentabilité ne permet pas de mettre en oeuvre les investissements nécessaires à la sécurisation de l'approvisionnement. Un tel mécanisme semble cependant déjà prévu par l'accord-cadre passé entre le Ceps et les industriels du médicament le 31 décembre 2015, qui intègre à son article 16 une disposition relative aux conditions des hausses de prix applicables aux médicaments indispensables. Cet article distingue deux cas de figure :

- il prévoit tout d'abord que le mécanisme doit être activé dès lors qu'un arrêt de production ou de commercialisation est envisagé pour une spécialité pharmaceutique indispensable. Une négociation est alors entamée avec le Ceps quant aux conditions économiques du maintien de ce produit sur le marché ;
- une demande de majoration de prix peut également être formulée en cas de difficultés rencontrées dans les conditions financières d'exploitation d'une spécialité indispensable. Son prix peut alors être augmenté dès lors qu'une variation importante des coûts de production associés peut être constatée, notamment en lien avec des exigences de sécurité sanitaire ou environnementale ou de lutte contre la contrefaçon.

Dans les deux cas, il revient donc aux industriels de prendre l'initiative de l'activation du dispositif. La hausse de prix accordée est par ailleurs conditionnée à un approvisionnement effectif du marché français par le ou les laboratoires concernés. En pratique, la mise en oeuvre de ces dispositions apparaît cependant peu opérante. Dès lors, il apparaît essentiel d'assurer l'application effective de ce mécanisme pour les molécules anciennes et indispensables, dans toutes les situations où il existe un lien direct entre un prix trop bas et la récurrence de phénomènes de ruptures de stock ou de tensions d'approvisionnement.

L'article 2 envisage donc de renforcer le rôle de l'ANSM quant à la prévention des arrêts de commercialisation des médicaments indispensables, notamment en lui ouvrant la possibilité, en cas de ruptures liées aux conditions financières de l'exploitation d'un produit indispensable, d'activer une procédure de renégociation du prix. En outre, face à la multiplication des situations d'indisponibilité de médicaments majeurs résultant de décisions de stratégies industrielles, il semble indispensable de mobiliser davantage l'éthique et la responsabilité des entreprises pharmaceutiques. La production pharmaceutique ne constitue certes pas un secteur économique administré, sur lequel les pouvoirs publics auraient une quelconque autorité ; pour

autant, en raison des conséquences potentielles de ses décisions en termes de santé publique, et de son financement largement assuré, en France, par la contribution de la solidarité nationale, il ne s'agit pas tout à fait d'un secteur économique comme un autre. Les mesures ci-dessous déclinées pourraient par ailleurs constituer une contrepartie des mesures financières visant à inciter à la relocalisation en France de certains des maillons de la chaîne pharmaceutique.

Dans cet esprit, l'ANSM pourrait ainsi rendre publiques des données consolidées concernant l'historique des ruptures ou tensions d'approvisionnement pour chaque entreprise pharmaceutique, afin de responsabiliser les industriels. Une telle mesure aurait par ailleurs l'avantage de fournir une information précieuse aux acheteurs hospitaliers dans l'examen des réponses à leurs appels d'offres. C'est le sens de l'article 3 que de responsabiliser les industriels, en rendant public sur le site de l'ANSM, pour chaque entreprise pharmaceutique, l'historique des ruptures de ses médicaments. Des mesures de publicité pourraient, par ailleurs, être mises en œuvre pour inciter au respect des obligations incombant aux industriels s'agissant de leurs plans de gestion des pénuries (PGP) (article 4).

Il convient également de renforcer l'information institutionnelle à destination des patients. Ainsi et afin de répondre aux interrogations et au stress qui découlent, dans une grande proportion, de la faiblesse de l'information qui leur est communiquée par le biais des acteurs de santé, il pourrait également être envisagé de mettre en place une application destinée à fournir au grand public les informations essentielles sur les situations de rupture. Cette application pourrait être bâtie sur le modèle de celle mise en place par la FDA américaine, et inclure notamment les informations relatives aux causes des ruptures, à l'existence éventuelle d'un équivalent thérapeutique ainsi qu'à la date prévisionnelle de retour du produit (article 5). S'il faut envisager la problématique côté producteurs, il ne faut pas ignorer l'impact de la distribution sur la pénurie médicamenteuse. Il s'agit, ici, de renforcer la distribution et l'approvisionnement en période de crise. Tout d'abord en assurant la diffusion de l'ensemble de l'information disponible à toute la chaîne opérante de distribution. Car au-delà des aléas logistiques, les difficultés d'information et de communication amplifient les phénomènes de rupture. En effet, la gestion des situations de pénurie est fortement complexifiée par le manque de visibilité sur leur évolution pour tous les acteurs qu'il s'agisse de centrales d'achat de grande taille ou de petites officines rurales. Ces derniers témoignent de la dégradation de la visibilité de leurs approvisionnements et du manque d'information sur l'origine des ruptures et surtout la date prévisionnelle de retour des produits. Or ces lacunes ne permettent ni aux distributeurs ni aux professionnels de santé de gérer de manière optimale les ruptures. Ainsi, il manque un mécanisme de partage de l'information exhaustif entre tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement et de distribution. Cet outil, envisagé à l'article 6, qui peut être mis en place à partir de ou sur le modèle du DP-Ruptures, devrait répondre à plusieurs objectifs : en premier lieu recenser l'ensemble des ruptures constatées. Un tel dispositif doit ainsi permettre de disposer d'une photographie en temps réel de l'ensemble des stocks disponibles au niveau national pour différentes classes thérapeutiques. Il doit, en second lieu, conduire l'ensemble des acteurs de l'offre, de la distribution et de la régulation des médicaments (laboratoires exploitants, grossistes-répartiteurs, pharmaciens, ANSM) à partager leurs données relatives aux ruptures. Les laboratoires, en particulier, doivent être incités à renforcer leur communication sur ce point. Enfin cet outil doit intégrer des informations pratiques indispensables à la bonne gestion des situations de pénurie. Mais le renforcement de la distribution de crise doit également passer par une amélioration de la capacité de réaction des officines qui sont en première ligne. Or, si aux termes de l'article L. 5126-8 les officines sont autorisées à dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM pour pallier une rupture, sur décision du directeur général de l'agence régionale de santé, les

rétrocessions de médicaments en cas de rupture sont autorisées entre PUI et pharmacies de ville, elles demeurent donc interdites entre officines. Dans ces conditions, les pharmacies confrontées à des difficultés d'approvisionnement pour une spécialité ont l'habitude de renvoyer leurs patients vers d'autres pharmacies du territoire disposant du médicament concerné. Cette solution de « dépannage », reposant sur la solidarité entre officines, représente néanmoins une réelle contrainte pour le patient, en particulier dans des zones rurales où la densité des pharmacies est plus faible, et une perte de revenu pour le pharmacien en situation de rupture. Quant à l'approvisionnement direct auprès des laboratoires, il n'est pas toujours possible en raison des volumes minimaux de commande imposés par les fabricants et les délais induits ne permettent pas de satisfaire les besoins des patients de façon réactive. L'article 7 envisage donc la rétrocession de stocks de médicaments signalés en tension ou en rupture entre officines afin de favoriser l'approvisionnement d'établissements pharmaceutiques situés en zones peu denses sans pour autant se livrer à des activités de distribution en gros, en concurrence des grossistes-répartiteurs.

En outre, favoriser l'approvisionnement direct des officines auprès des laboratoires en situation de pénurie apparaît comme indispensable pour des médicaments à très faibles volumes. Par conséquent, en cas de tension d'approvisionnement sur un produit généralement dispensé à une population cible très restreinte, l'article 8 facilite les approvisionnements directs auprès des laboratoires et de leurs dépositaires, selon des modalités définies par l'ANSM. Face à la pénurie de médicaments et de ce que cela implique pour les patients, il nous faut agir.

Ainsi la présente proposition de loi poursuit un double objectif : renforcer la continuité du traitement et participer à répondre au désarroi des malades.