



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2023

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 7 avril 2023 à POITIERS
Par Monsieur BENEAT Emeric

Evolution des ruptures de médicaments en laboratoire pharmaceutique
exploitant : cadre réglementaire, causes multifactorielles et mise en
œuvre de plan d'actions à court et long terme

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membre : Monsieur GROSPERRIN François, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur GREGOIRE Nicolas, Maître de Conférences



Liste des enseignants



LISTE DES ENSEIGNANTS Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – Assesseur pédagogique pharmacie
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – Directeur de la section pharmacie

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELJOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié



Remerciements

A mon père, ma mère, mes deux frères Dorian et Florent,

Par où commencer pour exprimer toute ma gratitude pour m'avoir supporté du mieux que vous avez pu durant toutes ces années et bien avant encore. Votre encouragement sans faille m'a permis d'arriver où j'en suis aujourd'hui, et de simples compliments ne l'étaient pas pour moi. Ils représentaient bien plus. Si je peux désormais et enfin soutenir cette thèse qui m'a demandé de nombreuses heures de travail, c'est en partie grâce à votre amour (en plus de mon talent inné). Je suis si heureux de vous faire partager ce moment unique qui restera gravé dans ma mémoire à tout jamais.

A mes meilleurs amis,

Comment expliquer en quelques lignes seulement tout l'amour que je vous porte. Grâce à vous tous, j'ai pu passer des années formidables à vos côtés, avec des fous rires mais également des pleurs dans les moments difficiles. Je ne sais pas si je dois seulement vous remercier, étant donné les années de vie que vous m'avez sûrement fait perdre, mais j'en garderai toute ma vie un magnifique souvenir.

A mes meilleurs amis de la faculté de pharmacie,

Durant ces longues années d'études mais qui m'ont paru courtes malgré tout, je garderai un sentiment de nostalgie pour tous les bons moments que l'on a passé ensemble à la fac, en soirée et même pendant les magnifiques galas que l'on a pu faire.

Je vous remercie énormément de m'avoir fait vivre peut-être les plus belles années de ma vie.

A toute l'équipe Assurance Qualité One TEVA,

Grâce à vous et votre bonne humeur quotidienne, j'ai passé deux magnifiques années en assurance qualité malgré le contexte sanitaire particulier. Vous m'avez également fait grandir, aussi bien professionnellement bien sûr, mais également personnellement sans le vouloir.

J'ai pu acquérir de nombreuses connaissances théoriques et pratiques qui m'ont justement permis de réaliser cette thèse d'exercice en pharmacie. Je vous remercie du fond du cœur pour ces bons moments passés ensemble et la confiance que vous m'avez accordée.



Je tiens également à remercier mon directeur de thèse Monsieur Nicolas GREGOIRE, maître de conférences, qui a gentiment accepté de prendre en charge la mission de diriger ma thèse et d'une façon très réactive de surcroît.

Pour finir, je tiens à remercier l'ensemble des membres du jury, son président Monsieur le Professeur Bernard FAUCONNEAU, mon ami et docteur en pharmacie François GROSPERRIN, ainsi que le directeur de la section pharmacie de la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers, Monsieur Denis SARROUILHE de me permettre de soutenir cette thèse d'exercice de Pharmacie pour cette année 2023.

Sommaire

Table des matières

Liste des enseignants	1
Remerciements	2
Sommaire	4
Table des matières	4
Liste des abréviations.....	7
Liste des figures	8
Introduction	9
1 Etat des lieux et contexte des ruptures d’approvisionnement de médicaments en France et à l’international.....	11
1.1 Une évolution constante et à risque en France.....	11
1.1.1 Contexte réglementaire	11
1.1.2 Des données alarmantes sur les pénuries de médicaments.....	13
1.1.3 Des classes de médicaments particulièrement impactées.....	15
1.2 Une évolution plus ou moins similaire dans l’UE et à l’international.....	17
1.2.1 Des données en constante évolution.....	17
1.2.2 Des éléments de fragilité identiques en France et dans l’Union Européenne.....	18
1.2.3 Une dichotomie et des disparités certaines entre la France et les autres pays de l’Union Européenne.....	20
1.2.3.1 Le prix du médicament en France.....	20
1.2.3.2 Une réglementation pesante et intransigeante.....	20
1.3 Des conséquences néfastes de santé publique et pour les industries du médicament	21
1.3.1 En ville et officine	21
1.3.2 A l’hôpital	23
1.3.3 Une perte de confiance notable des patients envers l’industrie pharmaceutique.....	25
1.3.4 Des coûts exorbitants et des enjeux de tailles dans des délais rétrécis pour les industriels.....	27
1.3.5 Quels impacts à court et long terme ?	28
2 Des causes de ruptures multifactorielles et à dimension internationale.....	29
2.1 Problèmes d’approvisionnement en matière premières et fragilités de la chaîne d’approvisionnement du médicament	29



2.1.1	Des acteurs de plus en plus nombreux au sein d'une chaîne d'approvisionnement complexe	29
2.1.2	La délocalisation et la dépendance de l'UE aux sites d'approvisionnement et de production en Chine, Asie, et Inde essentiellement	31
2.2	Défauts de capacité des sites de production et de conditionnement.....	34
2.3	Une hausse de la demande mondiale et une fluctuation du marché compliquée	37
2.3.1	Le bas prix du médicament en France : un véritable enjeu en Europe	37
2.3.2	Un antagonisme entre les capacités de production et la fluctuation du marché .	38
2.4	Des arrêts de commercialisation toujours plus présents	40
2.5	Des défauts et normes qualité, et des outils de production impactant les délais	41
2.6	Une complexité réglementaire pour les laboratoires pharmaceutiques exploitant	43
2.6.1	Une législation très normalisée à composante mondiale.....	43
2.6.2	Processus de changements, gestion des modifications et variations d'AMM	44
3	Quelles mesures et quels leviers pour prévenir et pallier ces ruptures d'approvisionnement ?	47
3.1	Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeurs (MITM)	47
3.1.1	La mise en œuvre des Plans de Gestion de Pénurie (PGP)	48
3.1.2	Gestion et définition d'un stock de sécurité minimal	50
3.1.3	La mise en place des plateformes Trustmed, TRACStocks et du portail DP- Ruptures pour prévenir, gérer et suivre ces ruptures.....	51
3.1.3.1	Outil DP-Ruptures	51
3.1.3.2	La plateforme TRACKStocks.....	52
3.1.3.3	La plateforme Trustmed.....	53
3.2	Des moyens de gestion et de lutte efficaces à court et moyen terme pour lutter contre ces risques de ruptures	55
3.2.1	La mise en place de contingentements qualitatifs et quantitatifs	55
3.2.2	L'importation parallèle : un moyen efficace et une rapidité de mise en place ...	56
3.2.3	Une meilleure gestion de la distribution, une communication maîtrisée et une information proactive comme moyens de lutte contre les pénuries	57
3.3	Des mesures et mises en place à long terme pour assurer et sécuriser la chaîne d'approvisionnement.....	59



3.3.1 Promouvoir une communication et information de qualité entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement.....	59
3.3.2 Une recentralisation des usines de production à l'échelle nationale et européenne : une mesure essentielle à long terme.....	60
3.3.3 Deux axes majeurs pour une meilleure gestion et information des patients et professionnels de santé.....	62
3.3.3.1 Assurer une coordination à l'échelle nationale et européenne pour prévenir des ruptures de médicaments	63
3.3.3.2 La mise en place d'une gouvernance à l'échelle nationale afin de piloter les actions à mettre en place	64
Conclusion.....	66
Bibliographie.....	68
Annexes	73
Résumé	79



Liste des abréviations

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

API : Active Pharmaceutical Ingredient (Principe actif)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CIP : Code Identification Produit

COP : Contrat d'Objectifs et de Performance

COPIL : Comité de Pilotage

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)

EMVO : European Medicines Verification Organization

FDA : Food Drug and Administration

GEMME : GEnérique Même Médicament

GTIN : Global Trade Item Number

HAS : Haute Autorité de Santé

ICH : International Council for Harmonisation

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LEMI : Les Laboratoires des Médicaments d'Importation Parallèle

MISS : Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

MPUP : Matières Premières à Usage Pharmaceutique

MTI : Médicaments de Thérapie Innovante

ONP : Ordre National des Pharmaciens

PGP : Plan de Gestion de Pénurie

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RMS : Reference Member State (Etat membre de référence)

SMR : Service Médical Rendu

UE : Union Européenne



Liste des figures

<i>Figure 1 : Évolution du nombre de signalements à l'ANSM de ruptures ou risques de ruptures de médicaments [6].....</i>	<i>13</i>
<i>Figure 2 : Durées médianes des ruptures d'approvisionnement en officine de 2017 à 2018 [8]</i>	<i>14</i>
<i>Figure 3 : Classes thérapeutiques les plus impactées par les ruptures d'approvisionnement [10]</i>	<i>16</i>
<i>Figure 4 : Nombre de CIP déclarés en rupture via le portail DP-Ruptures [8]</i>	<i>22</i>
<i>Figure 5 : Les aires thérapeutiques les plus impactées par les ruptures déclarées [8].....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 6 : Points sensibles de la chaîne d'approvisionnement du médicament [20]</i>	<i>29</i>
<i>Figure 7 : Sites de production par pays de substances actives pour les médicaments commercialisés dans l'Espace Economique Européen [8]</i>	<i>33</i>
<i>Figure 8 : Eléments composants du code Datamatrix [30]</i>	<i>36</i>
<i>Figure 9 : Produits pour lesquels un site de production a été enregistré auprès de l'EMA entre 2013 et 2016 [32]</i>	<i>38</i>
<i>Figure 10 : Critères d'éligibilité des MITM [2].....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 11 : Répartition géographique des importations françaises de médicaments [51].....</i>	<i>57</i>

Introduction

Les tensions d'approvisionnement, les risques de ruptures et les ruptures de stock ont atteint leur paroxysme au cours des dernières années et deviennent des problématiques de plus en plus préoccupantes en France. Il ne s'agit pas là d'un problème uniquement national, mais d'une véritable problématique et une complication à dynamique mondiale, ainsi qu'un véritable enjeu de santé publique.

En effet, le nombre de ruptures d'approvisionnement en France augmente de façon considérable depuis plus d'une décennie, en ville comme à l'hôpital.

Selon l'Agence Nationale des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM), ces signalements de tensions d'approvisionnement ont été multipliés par 20 en 10 ans avec 44 tensions d'approvisionnement en 2008 et 868 en 2018 [1].

En France, seuls les risques de rupture et les ruptures de stock des Médicaments d'Intérêt Thérapeutiques Majeurs (MITM) sont répertoriés par l'ANSM.

Ces tensions sont causées par de multiples facteurs à composantes multiples et multinationales, notamment avec une délocalisation des fabricants de plus en plus fréquente dans des pays comme la Chine ou l'Inde. Le circuit du médicament est devenu de plus en plus complexe et cela peut se faire au détriment de patients en ville et à l'hôpital.

L'augmentation constante des demandes en médicaments et la complexité réglementaire de la chaîne d'approvisionnement sont également des causes majeures de ces tensions.

De plus, les ruptures deviennent de plus en plus longues et durables dans le temps. La conséquence directe est l'indisponibilité de médicaments pour nos patients.

31% des français ont été confrontés une ou plusieurs fois à l'indisponibilité d'un médicament due à une rupture de stock au cours des six derniers mois, selon une enquête réalisée par Ipsos pour Les Entreprises du Médicament (LEEM)¹ en 2028 [2].

D'autre part, l'impact des pénuries² de médicaments se fait ressentir sur les missions en laboratoire pharmaceutique exploitant. Des postes attribués à la gestion de ces ruptures ont été

¹ LEEM : Le Leem est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France.

² Pénurie : Indisponibilité temporaire d'un médicament résultant d'une rupture de stock en amont et / ou d'une rupture d'approvisionnement en aval.

créés afin d'élaborer des Plans de Gestion de Pénurie (PGP) pour prévenir les ruptures d'approvisionnement et les prendre en charge le cas échéant.

Ce problème concerne non seulement l'Europe mais également l'ensemble du marché mondial où ces tensions d'approvisionnement ont un impact pour les patients, et de façon plus globale pour la santé publique.

Ces causes de ruptures proviennent d'éléments de fragilité dans la chaîne d'approvisionnement, pouvant être identifiables dans toute industrie pharmaceutique à travers des analyses de risque notamment.

Ainsi, des mesures de gestion du risque sont mises en place afin de pouvoir pallier en urgence à ces tensions et utilisées comme moyen de lutte à court et moyen terme, et des PGP peuvent ainsi être mis en place dans toute industrie pharmaceutique exploitant des médicaments afin d'apporter des solutions concrètes au sein de la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Des solutions à long terme sont également à envisager pour y pallier. Une relocalisation des sites de production à l'échelle nationale et une gouvernance nationale peuvent être les clés pour prévenir et apporter une solution préventive à ces pénuries de médicaments.

1 Etat des lieux et contexte des ruptures d'approvisionnement de médicaments en France et à l'international

1.1 Une évolution constante et à risque en France

1.1.1 Contexte réglementaire

Selon l'article R5124-49-1 du code de la santé publique, une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments mentionnée à l'article R. 5124-2 [3].

Les ruptures de stocks peuvent être une cause de ces ruptures d'approvisionnement ; celles-ci sont d'ailleurs de plus en plus fréquentes ces 20 dernières années et accroissent de façon exponentielle en France, mais également à l'internationale. La réglementation française incombe aux laboratoires pharmaceutiques exploitants de disposer de moyens afin de sécuriser la chaîne d'approvisionnement de leurs médicaments, mais également de moyens de traçabilité de ces ruptures et risques de ruptures.

Selon l'article R5124-2 du code la santé publique, un « exploitant » est une entreprise ou un organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1. L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes.

L'exploitation est assurée soit par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8, de l'autorisation temporaire d'utilisation mentionnée au 1° du I de l'article L. 5121-12 ou de l'un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1, soit, pour le compte de ce titulaire, par une autre entreprise ou un autre organisme, soit par l'un et l'autre, chacun assurant dans ce cas une ou plusieurs catégories d'opérations constitutives de l'exploitation du médicament ou produit [4].

De plus, et contrairement à ce que pense l'opinion publique, ces tensions ont un fort impact sur les laboratoires pharmaceutiques et peuvent entraîner de fortes tensions économiques et de véritables enjeux de santé publique.

En effet, la chaîne d'approvisionnement implique de nombreux acteurs et reste donc très compliquée sur beaucoup de points. La « supply chain », ou chaîne d'approvisionnement, commence par l'approvisionnement en principe actif (API) et en excipient, en passant par les articles de conditionnement jusqu'au stockage et à la distribution finale aux pharmacies d'officine ou hospitalières.

Le moindre élément de fragilité dans cette chaîne peut entraîner un risque ou une rupture de stock avérée d'un médicament. Une rupture de stock se définit comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament [3].

Une rupture dans la chaîne de distribution du médicament jusqu'au patient peut également survenir, c'est-à-dire un non-approvisionnement direct d'une officine ou d'une PUI en l'absence de rupture de stock [1].

Ces deux types de ruptures peuvent être à l'origine d'une rupture d'approvisionnement. Tandis que la rupture de stock peut avoir comme origine, de multiples facteurs tout au long de la chaîne d'approvisionnement, une rupture dans la chaîne de distribution quant à elle, est le plus souvent imputable à des problèmes et défauts qualité ou réglementaire au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant.

Ce contexte réglementaire complexe peut s'expliquer notamment par des décennies de tensions et de ruptures en industrie pharmaceutique, mais également par une évolution juridique de la législation française qui ne cesse de s'intensifier et de se complexifier ces dernières années et encore plus depuis la pandémie du Covid-19.



1.1.2 Des données alarmantes sur les pénuries de médicaments

Depuis 2008, les tensions d'approvisionnement et les ruptures ne cessent de s'intensifier et ont atteint des chiffres records depuis 2017.

Selon l'ANSM, les signalements de tension d'approvisionnement en médicaments ont été multipliés par 20 en dix ans avec 44 tensions d'approvisionnement en 2008 contre 438 en 2014 et 868 en 2018 (LEEM, 2019). Les tensions d'approvisionnement sont les premiers signes d'une rupture d'approvisionnement [1].

En France, ces signalements ne concernent que les MITM.

Selon l'article L-5111-4, on entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie [5].

Les signalements à l'ANSM ne sont pas obligatoires quand il ne s'agit pas de MITM ou que l'indisponibilité d'un MITM n'excède pas 72h en pharmacie.

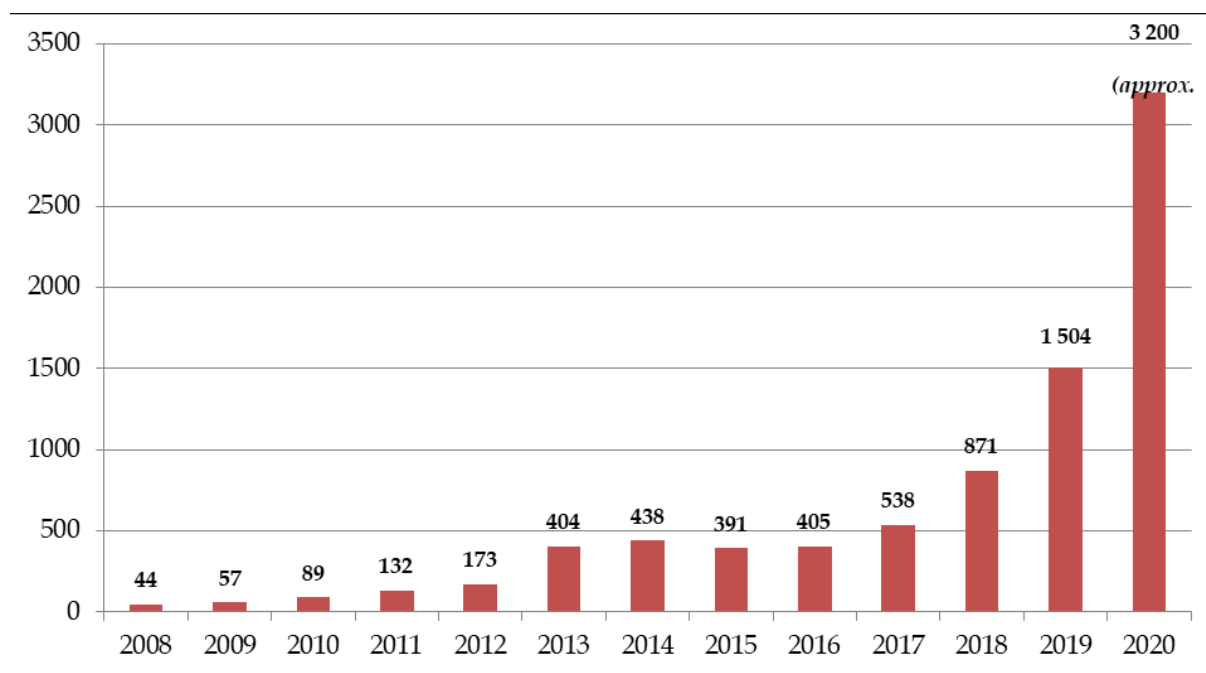


Figure 1 : Évolution du nombre de signalements à l'ANSM de ruptures ou risques de ruptures de médicaments [6]

Depuis 2013, le nombre de signalement de ces ruptures ou risques de ruptures a augmenté de façon considérable et même explosé depuis 2017. Cette augmentation nette en 2013 peut s'expliquer par l'obligation des laboratoires pharmaceutiques exploitants de les déclarer à la suite du décret du 28 septembre 2012 [7].

De plus, l'augmentation drastique de 2020 peut clairement s'expliquer par la crise et pandémie mondiale due à la Covid 19. Cependant, l'augmentation la plus préoccupante pour les industriels du médicament et les enjeux de santé publique reste celle de 2017. Elle constitue un point d'ancrage inquiétant à partir duquel la réglementation pharmaceutique et la gestion de ces ruptures a évolué de façon considérable en industrie pharmaceutique. Une raison majeure de cette augmentation depuis 2017 peut s'expliquer par le fait que la déclaration des ruptures et risques de ruptures des MTIM est devenue obligatoire en 2016, obligeant les exploitants à effectuer ces signalements auprès de l'ANSM pour ces médicaments seulement. Seuls ces signalement sont pris en compte par l'ANSM dans les chiffres communiqués, et donc les données seraient d'autant plus élevées si toutes les ruptures des médicaments disponibles sur le marché étaient comptabilisées.

La préoccupation de la santé publique étant de plus en plus présente depuis quelques années dans notre société, cette augmentation des signalements de ruptures révèle ce souci du patient et de son traitement essentiel à sa santé. En effet, les patients sont de plus en plus attentifs et préoccupés par leur santé et leur traitement associé au quotidien.

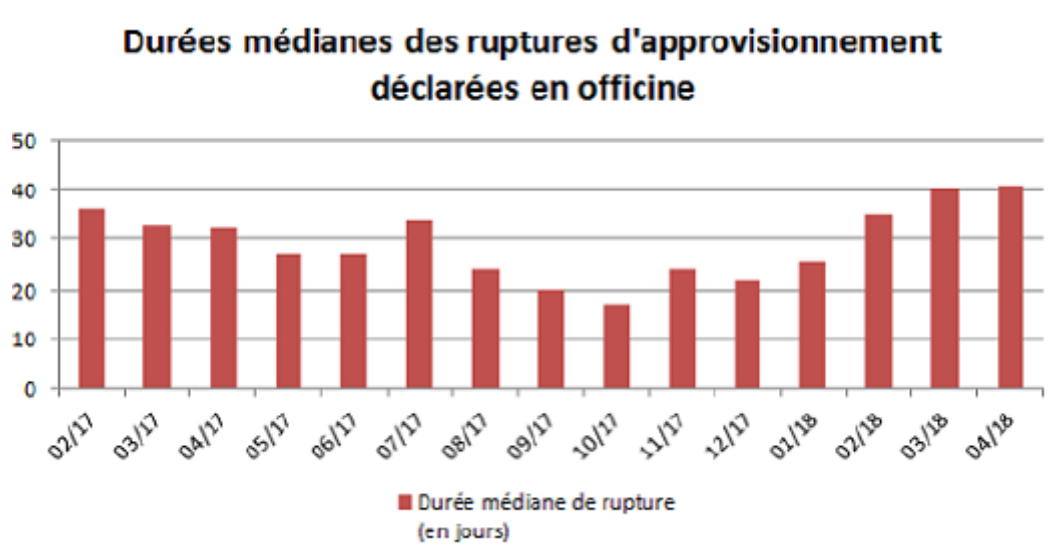


Figure 2 : Durées médianes des ruptures d'approvisionnement en officine de 2017 à 2018 [8]

D'autre part, d'après une enquête du LEEM réalisée par IPSOS³ en 2014 auprès de 1000 français [9], la durée moyenne d'une rupture était de 94 jours.

En 2017, la durée médiane d'une rupture de stock pour un MITM était d'environ 7,5 semaines [2] contre environ 6 semaines début 2018 comme le montre la *Figure 2*. Des chiffres plus ou moins constants et « recevables » dus à des causes multifactorielles.

Cependant, en septembre 2020, la durée médiane des ruptures atteignait le nombre exorbitant de 250 jours environ [7]. Ce chiffre peut s'expliquer par la pandémie mondiale, mais la durée d'une rupture de stock dépend de sa cause.

Ces éléments montrent la fracture qui existe au sein de la chaîne d'approvisionnement impliquée dans le produit fini, c'est-à-dire le produit qui après transformation et fabrication est directement prêt à être distribué aux officines et pharmacies hospitalières notamment.

1.1.3 Des classes de médicaments particulièrement impactées

Afin de comprendre les principaux rouages de la chaîne d'approvisionnement et les causes principales des tensions d'approvisionnement, il est intéressant de se focaliser sur les classes de médicaments les plus touchées par ces ruptures.

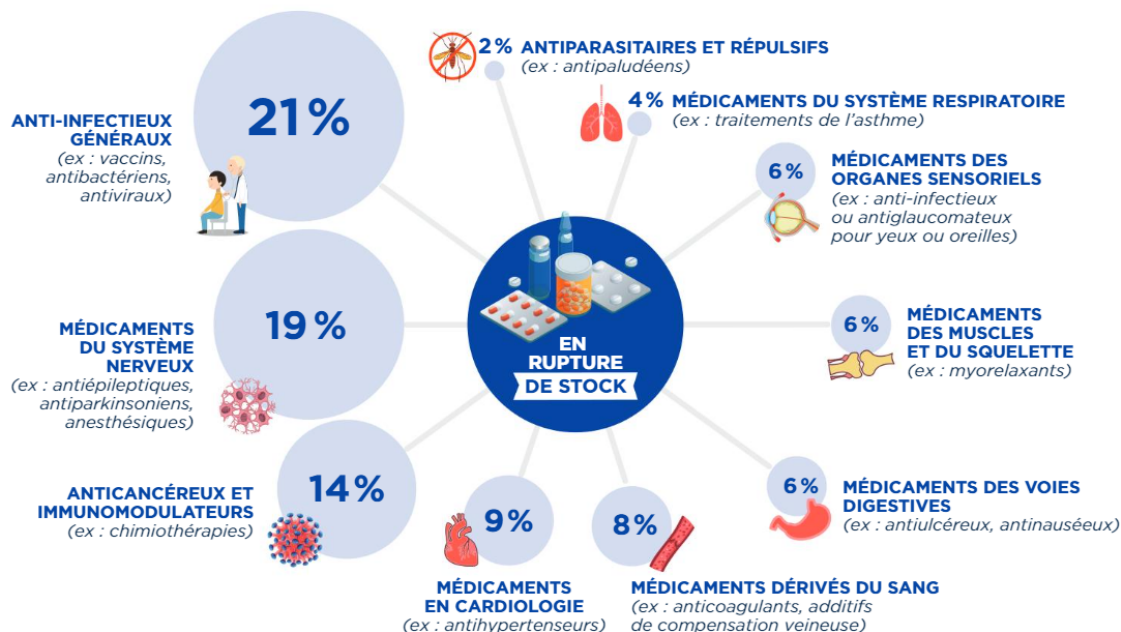
En effet, les classes les plus impactées sont majoritairement les anti-infectieux, les anti-cancéreux et les médicaments du système nerveux comme les antiépileptiques ou les antiparkinsoniens (*Figure 3*).

³ IPSOS : 3ème groupe leader des études de marché et entreprise de sondage française.

LES 10 CLASSES THÉRAPEUTIQUES LES PLUS TOUCHÉES PAR LES RUPTURES DES STOCKS DE MÉDICAMENTS

Plus de la moitié des ruptures concerne les anti-infectieux, les médicaments du système nerveux et les anticancéreux

leem
LES ENTREPRISES
DU MÉDICAMENT



ENQUÊTE LEEM 2018 SUR LES RUPTURES DE STOCK • FÉVRIER 2019 • @LEEMFRANCE • WWW.LEEM.ORG

Figure 3 : Classes thérapeutiques les plus impactées par les ruptures d'approvisionnement [10]

Mais ce n'est pas le seul point à noter concernant ces classes de médicaments. On peut ainsi se rendre compte que les formes injectables sont finalement impactées par plus de la moitié des ruptures dans leur globalité. Ce phénomène peut notamment s'expliquer par un processus de fabrication long et complexe. On peut également noter que les ruptures de stock touchent un grand nombre d'autres classes thérapeutiques comme les antihypertenseurs ou encore les médicaments dérivés du sang et les antiasthmatiques.

De plus, la question des vaccins et de leur production se pose et ce, particulièrement depuis la crise du Covid-19. En effet, l'Europe est leader de la production de vaccins, avec 27 sites de production répartis dans 11 pays de l'UE. L'Europe produit chaque année 1,7 milliard de doses de vaccins, soit 76 % de la production mondiale [11].

Cependant, la présence d'une industrie pharmaceutique située sur une zone donnée, ne veut pas forcément dire que la production est effectuée entièrement sur cette même zone. En France et plus généralement dans l'UE, les sites de production approvisionnent de nombreux pays y compris à l'export (hors UE), et le processus de fabrication des vaccins est un

processus complexe comprenant de nombreuses étapes avant la distribution finale et l'administration au patient.

Il existe donc des sites de production de vaccins France dont les vaccins sont exclusivement ou partiellement distribués à l'étranger.

1.2 Une évolution plus ou moins similaire dans l'UE et à l'international

1.2.1 Des données en constante évolution

Nous pouvons également considérer les données sur les ruptures d'approvisionnement à l'international.

Les USA n'ont pas été épargnés par ces ruptures. De ce fait, la Food Drug and Administration (FDA), qui est l'équivalent de l'ANSM, a enclenché des mesures de prévention depuis la fin des années 90. Une diminution nette des ruptures a alors pu être observée.

Puis en 2012, la FDA a lancé un plan stratégique visant à réduire ces pénuries de médicaments de façon drastique à travers un plan précis :

- Un plan pour renforcer la coordination et les processus de décision intra et inter-agences,
- Un plan portant sur l'impact des actions réglementaires sur les ruptures,
- Un plan pour une communication plus efficace avec les parties prenantes,
- Un plan étudiant l'impact des ruptures de stock sur les études cliniques,
- Un plan examinant la possibilité d'établir un programme qualifié de partenariat industriel, destiné à permettre le développement des capacités de production [2].

Cette démarche active a conduit à une diminution importante des ruptures d'approvisionnement aux USA ces dernières années, mais pourquoi ?

Il faut savoir que la complexité réglementaire et la législation impacte de façon considérable une rupture et notamment sa durée. En atténuant cette réglementation et surtout en la rendant plus flexible, en permettant notamment une coordination entre les différentes agences, les USA ont réduit le nombre de ruptures de stock de façon nette.

De plus, on observe depuis 2022 une forte augmentation des ruptures partout en Europe. Cette explosion des ruptures tient également compte des arrêts de commercialisation survenus ces derniers mois et années.

A l'échelle internationale, les ruptures d'approvisionnement restent moindres comparées à l'Europe. Cette différence provient du fait que des pays comme la Chine ou l'Inde ont leur propre circuit de distribution à l'échelle nationale.

De plus, le retour de la crise du Covid-19 en Chine marque un point critique, la conséquence directe étant que l'Europe, et en particulier la France, va voir son nombre de pénuries de médicaments encore augmenter ces prochains mois, étant donné qu'un grand nombre de sites de fabrication de principes actifs et de produits finis est localisé en Chine.

L'importation des matières premières notamment se verra diminuer et la chaîne de distribution sera ainsi directement impactée.

1.2.2 Des éléments de fragilité identiques en France et dans l'Union Européenne

En France et en Europe en général, de nombreux points sont à souligner quant aux risques de ruptures de médicaments. Une cause essentielle de ces ruptures est la délocalisation et la dispersion des sites de production à l'international. La raison principale et transparente de la délocalisation est le prix attractif des pays comme la Chine ou l'Inde pour la production d'actifs, mais également pour l'approvisionnement en matière première et articles de conditionnement⁴.

Une autre cause notable est la complexité de la réglementation pharmaceutique dans l'UE et qui reste à harmoniser à travers l'EMA (European Medicines Agency). L'EMA est une agence décentralisée de l'UE responsable de l'évaluation scientifique, de la supervision et du contrôle de la sécurité des médicaments humain et vétérinaire dans l'UE. Sa mission est de promouvoir l'excellence scientifique et la surveillance des médicaments au bénéfice de la santé publique et animale [12].

⁴ Articles de conditionnement : tout élément utilisé lors du conditionnement du médicament, à l'exception de l'emballage destiné au transport et à la distribution.

Ainsi, au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant, afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) et permettre l'accès à des médicaments essentiels à d'autres pays de l'UE, plusieurs procédures existent :

- La procédure centralisée : permet l'octroi d'une seule et même autorisation d'AMM, et valable dans tous les Etats membres de l'UE, à partir d'une évaluation unique.
- La procédure décentralisée : permet l'autorisation simultanée d'un médicament dans plusieurs Etats membres de l'UE, sans AMM existante dans l'UE au préalable.
- La procédure de reconnaissance mutuelle : plusieurs Etats membre peuvent demander la reconnaissance d'une AMM obtenue dans un premier Etat membre [13] (Etat membre de référence (RMS)).

Cette harmonisation de la réglementation européenne peut ainsi rendre un peu compliquée la gestion des tensions et ruptures d'approvisionnement dans tous les Etats membres de l'UE de façon équitable même si l'on verra par la suite que cette harmonisation est aussi bénéfique.

Cependant, une différence existe entre la France et le reste des pays de l'Union Européenne.

1.2.3 Une dichotomie et des disparités certaines entre la France et les autres pays de l'Union Européenne

1.2.3.1 Le prix du médicament en France

La fixation du prix du médicament en France est très réglementée. Après l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, le prix est fixé librement par les exploitants pharmaceutiques pour les médicaments non remboursables par la sécurité sociale, mais pour les médicaments remboursables la fixation du prix est très encadrée.

L'exploitant doit en faire la demande à la Haute Autorité de Santé (HAS), qui va évaluer ce qu'on appelle le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée. L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament [14].

A la suite de cela, le prix est fixé à l'échelle nationale par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) sur la base de nombreux facteurs comme les volumes de ventes prévisionnelles en étroite collaboration avec le laboratoire exploitant.

Aucune harmonisation du prix n'est alors effectuée entre tous les Etats membres de l'UE. Des disparités parfois fortes existent donc et celles-ci peuvent encore être accentuées à l'échelle du monde.

En France, le prix du médicament dans plus de 50% des AMM est inférieur au prix le plus bas appliqué dans les autres pays membres de l'UE [15].

1.2.3.2 Une réglementation pesante et intransigeante

Toujours dans le contexte d'un laboratoire pharmaceutique exploitant, la gestion du circuit du médicament allant de l'obtention de l'AMM jusqu'à la distribution du médicament passe par un système qualité et réglementaire très complexe, à travers une multitude de services au sein d'une entreprise et surtout d'une multitude de lois.



En Europe, ce cadre réglementaire est fixé par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [15].

Même si l'harmonisation à travers l'EMA rend cette réglementation parfois uniformisée pour certains médicaments, la France reste l'un des pays les plus stricts en termes de législation et de réglementaire pharmaceutique.

La conséquence en découlant est une gestion parfois houleuse des ruptures d'approvisionnement en France à contrario de certains autres pays de l'UE, mais également d'une remise à disposition du médicament qui n'est pas toujours évidente que ce soit pour les sites à l'origine de cette rupture, mais également du site exploitant.

1.3 Des conséquences néfastes de santé publique et pour les industries du médicament

1.3.1 En ville et officine

En ville, les ruptures d'approvisionnement ont un fort impact sur les patients et pharmacies d'officine et les conséquences peuvent être multiples.

Une interruption soudaine du traitement peut avoir lieu, mais également un stress du patient lié à ces ruptures ou un prolongement d'une hospitalisation pouvant aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital du patient lui-même.

Les patients sont donc directement impactés, mais également les pharmacies d'officine qui s'efforcent de trouver des solutions à court terme en cas d'urgence comme une rupture d'un médicament à fort impact.

En ville, le portail DP-Ruptures est un logiciel développé par l'Ordre des Pharmaciens [16], expérimenté en 2013-2014 et aujourd'hui implanté dans près de 22 000 officines en France.

Si une rupture de stock concerne au moins 5% des pharmacies équipées par ce logiciel, la déclaration est répertoriée dans la synthèse des déclarations de ruptures

d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures. Un signal est alors transmis au laboratoire exploitant ainsi qu'aux autorités sanitaires dont l'ANSM.

Une fois leur déclaration effectuée, les pharmacies d'officine ont alors accès à des informations concernant le décalage d'approvisionnement si applicable, et aux dates de retour en stock estimées et effectives, ainsi qu'aux alternatives thérapeutiques si besoin.

Actuellement, il n'existe aucune donnée sur les ruptures de stock et tensions d'approvisionnement des médicaments autres que les MITM. Ce portail est donc le seul outil permettant de fournir des informations sur ces ruptures pour les officines l'utilisant.

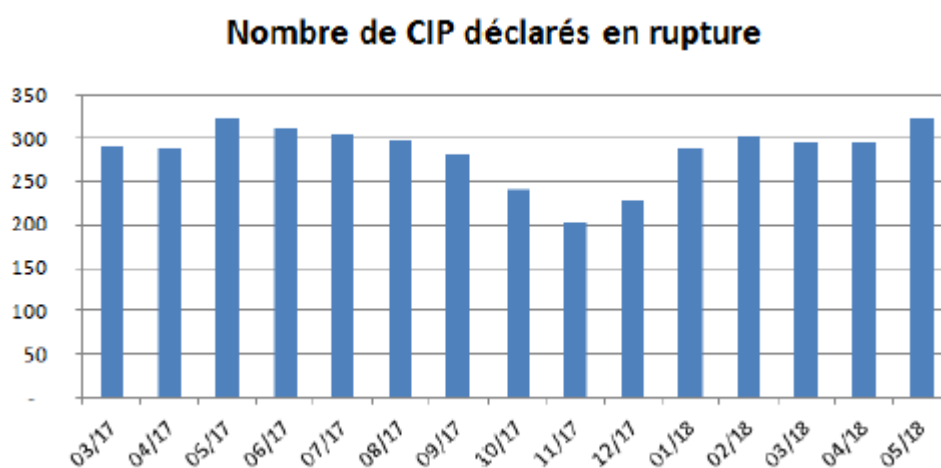


Figure 4 : Nombre de CIP⁵ déclarés en rupture via le portail DP-Ruptures [8]

D'après le conseil de l'ordre de pharmaciens, finalement peu de spécialités pharmaceutiques sont en ruptures de stock en officine : environ 2 % des CIP sont concernés par une rupture de plus de 72 heures constatée par au moins 5 % des pharmacies connectées au dossier pharmaceutique.

Cela représente une moyenne de 300 références pharmaceutiques en rupture chaque mois, les tensions observées l'étant indifféremment sur les MITM et non MITM [8].

Les risques pour le patient peuvent être conséquents en ville. Les alternatives thérapeutiques indiquées via le portail DP-Ruptures ou conseillées par les pharmaciens risquent d'entraîner des surdosages ou sous-dosages chez les patients. En effet, la substitution

⁵ CIP : Code Identifiant de Présentation. Un code CIP est attribué à chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique, définie par : sa dénomination, sa forme pharmaceutique, son dosage, son conditionnement et la contenance du conditionnement.



médicamenteuse soudaine peut être compliquée pour le patient, en raison notamment du changement de principe actif et / ou de formulation.

Une autre conséquence en direct avec les problèmes d'approvisionnement en vaccins reste la couverture vaccinale qui peut s'en retrouver impactée.

1.3.2 A l'hôpital

A l'hôpital, le schéma reste plus ou moins identique mais avec des conséquences qui peuvent être encore plus graves pour le patient.

Dans les PUI, les commandes sont passées via des centrales d'achat pharmaceutique (CAP). D'après l'article R5124-2 du Code de la Santé Publique, une centrale d'achat pharmaceutique est définie comme, l'entreprise se livrant, soit en son nom et pour son compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou des structures mentionnées à l'article D. 5125-24-16 [4].

Les appels d'offres sont effectués pour un même fournisseur de principe actif, ce qui présente un avantage économique à cette exclusivité mais également une source de tension d'approvisionnement à l'hôpital.

En 2017, une étude du CLAPS⁶ a révélé que les classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures déclarées étaient les médicaments de l'oncologie, de l'antibiothérapie et également de l'anesthésie-réanimation (ARE).

⁶ CLAPS : Club des Acheteurs des Produits de Santé : association à but non lucratif tournée vers le milieu hospitalier.

Le poids des différentes aires thérapeutiques dans les ruptures déclarées dans le cadre de l'étude conduite par le Claps (2017)

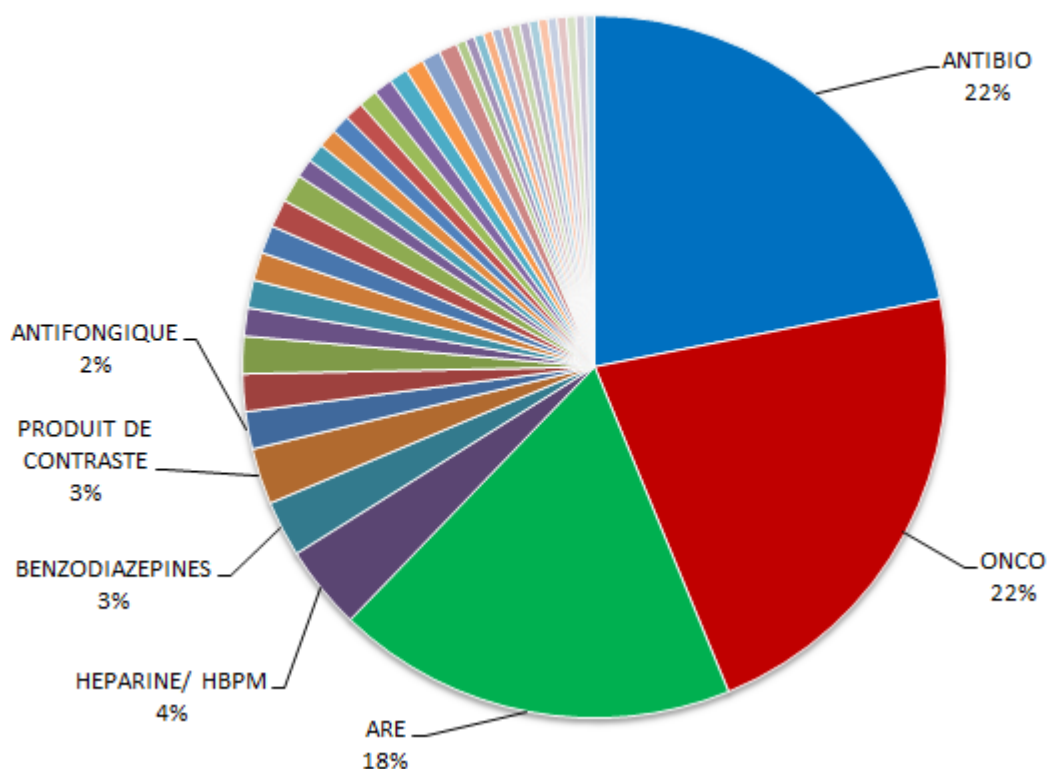


Figure 5 : Les aires thérapeutiques les plus impactées par les ruptures déclarées [8]

Un autre problème prépondérant et substantiel, est que les formes injectables et les MITM sont des spécialités très largement utilisées et dispensées aux patients à l'hôpital. La résultante est que lors de tensions voire de ruptures d'approvisionnement en médicaments par les laboratoires exploitants, les patients s'en trouvent d'autant plus impactés.

Le manque d'observance thérapeutique dans des conditions de qualité, de sécurité et d'efficacité ainsi que la poursuite du traitement du patient sont malheureusement à déplorer suite à ces ruptures [17].

En effet, d'après une étude observationnelle du CHU d'Angers sur les effets indésirables signalés en lien avec une rupture d'approvisionnement d'un médicament, 462 cas ont été identifiés. Cette enquête a exploité les données de la base nationale de pharmacovigilance depuis 1985.

Sur les 462 cas identifiés (726 effets indésirables), 21 % présentaient des symptômes neurologiques, 14 % des symptômes cutanés ou sous-cutanés, 13 % des symptômes généraux,

8 % des symptômes gastro-intestinaux. Dans la moitié des cas, ces effets indésirables étaient graves. Dans 16 % des cas, une aggravation de la maladie a été constatée en lien avec une absence d'efficacité du médicament de substitution [18].

De plus, durant une rupture d'approvisionnement, le personnel soignant s'en trouve également impacté tout comme la logistique pour les commandes. Ainsi, le personnel doit trouver des solutions rapidement, en priorisant notamment les spécialités en ruptures dont la suspension du traitement mettra en danger la vie des patients, comme les chimiothérapies.

Par ailleurs, même si les pharmacies en hôpital peuvent se tourner vers d'autres PUI d'autres villes ou hôpitaux, cela reste une logistique compliquée, et des tensions sont ainsi observées entre le personnel hospitalier et le patient qui n'a pas toujours son traitement à temps.

En conclusion, à l'hôpital cette augmentation exponentielle des ruptures d'approvisionnement dans les prochains mois et années à venir aura un impact négatif pour de nombreux patients. L'observance du patient ainsi que la pharmacovigilance devront être renforcées afin d'éviter de potentielles erreurs lors de substitutions par des alternatives thérapeutiques.

1.3.3 Une perte de confiance notable des patients envers l'industrie pharmaceutique

Une autre composante majeure à prendre en compte au niveau des conséquences de ces ruptures, est une confiance en plein déclin des patients envers le monde pharmaceutique et plus particulièrement les industries du médicament.

D'après une enquête de l'institut BVA⁷ pour France Assos Santé réalisée en 2018 auprès de 955 patients représentatif, 25% des Français ont déjà confrontés à une pénurie de médicaments [19], ce chiffre augmentant pour les patients en ALD.

⁷ BVA : Société d'études et conseil, spécialiste de l'analyse comportementale, BVA est reconnue comme l'un des leaders les plus innovants du secteur.

Ce chiffre alarmant montre un véritable impact sur la qualité de vie et le suivi du traitement de ces patients. En découle une vision anxiogène pour 21% de ces patients, remettant en cause les industries pharmaceutiques en leur attribuant ces ruptures d’approvisionnement.

La méfiance envers ces laboratoires est de plus en plus visible, d’autant plus que ces ruptures sont en nette augmentation début 2023.

Pour certains patients, les pénuries peuvent affecter également les symptômes. L’affaire de la nouvelle formule du Levothyrox, arrivée fin mars 2017 sur la demande de l’ANSM en est un exemple.

De très nombreux patients se sont plaints d’un accroissement et d’une intensification de leurs symptômes peu après la mise sur le marché. Ce phénomène peut s’expliquer en partie, par une augmentation du stress des patients à la suite de cette modification de la formule.

La composante psychologique du patient reste donc un facteur clé de santé publique.

Par ailleurs, le patient n’est pas toujours bien informé sur les causes de ces tensions. En effet, les acteurs majeurs du médicament en lien avec les patients restent le médecin traitant et les pharmaciens. Malgré cela, la communication entre eux reste perfectible et tend à être mieux maîtrisée.

Cette défiance grandissante envers les « Big Pharma⁸ » montre également à quel point la transparence de ces industries pharmaceutiques reste primordiale. En effet, le manque d’information des laboratoires mène à des fausses accusations et / ou informations, et à un manque de confiance du patient envers le monde pharmaceutique.

⁸ Big Pharma : terme employé pour désigner l’industrie pharmaceutique dans son ensemble, mais souvent plus précisément les plus gros groupes la composant.

1.3.4 Des coûts exorbitants et des enjeux de tailles dans des délais rétrécis pour les industriels

Pour les industriels du médicament, ces situations de plus en plus présentes et délétères de ruptures d'approvisionnement sont également un véritable fléau. La situation au sein de ces laboratoires exploitants est telle que de nouveaux postes sont créés pour uniquement gérer ces pénuries de médicaments, ce qui implique des surcoûts pour ces entreprises.

Parmi les postes impactés par cette gestion des ruptures, nous pouvons souligner l'importance essentielle et l'implication du pharmacien responsable. De nombreux autres services sont également impliqués, comme la supply chain, l'information médicale, la pharmacovigilance, la logistique, les affaires réglementaires et en particulier l'assurance qualité. Toutes ces missions impliquent de surcroît de grandes responsabilités au sein d'un laboratoire pharmaceutique exploitant, et ces services communiquent également directement avec l'ANSM pour gérer ces ruptures de façon extrêmement précise, rigoureuse et rapide.

Mais mis à part cet enjeu à composante humaine, les enjeux sont également financiers concernant ces ruptures. La potentielle perte considérable d'argent lors d'une rupture d'un médicament phare de l'entreprise est à noter et n'est absolument pas une situation recherchée contrairement à ce que pense une partie de l'opinion publique.

Une modification de la chaîne d'approvisionnement en principe actif d'un médicament en rupture afin d'y pallier, ou encore la livraison de commandes en urgence auprès d'hôpitaux par exemple, peut entraîner des dépenses financières importantes pour ces industries pharmaceutiques.

1.3.5 Quels impacts à court et long terme ?

Les impacts résultants de ces ruptures diverses de médicaments sont donc nombreux :

A court terme, les impacts se traduisent par des difficultés d'approvisionnement en pharmacie d'officine et en PUI. Les patients en sont très impactés autant sur le plan médical que sur le plan psychologique ce qui induit une défiance du patient envers l'industrie pharmaceutique dans son ensemble.

A l'hôpital, c'est tout un engrenage qui est déstabilisé par ces tensions et ruptures. Les protocoles de traitement du patient sont impactés directement et le personnel de soin se doit d'agir de façon réactive pour permettre une bonne observance du patient et de la continuité de son traitement.

Les entreprises sont également très impactées par ces pénuries de médicaments, impact qui entraîne la mobilisation de nombreux services mais également des surcoûts élevés.

A long terme, les impacts sont également présents et nombreux :

L'évolution constante des ruptures de médicaments en France et dans l'UE montre véritablement des fractures au sein des laboratoires pharmaceutiques exploitants et plus précisément au niveau de la chaîne d'approvisionnement. Si des solutions à court mais également à long terme ne sont pas trouvées rapidement, ce sont les patients qui s'en trouveront impactés en ville comme à l'hôpital, et les industries pharmaceutiques verront leur chiffre d'affaires et la confiance des patients diminuer de façon importante.

Les causes de ces nombreuses ruptures de stock et ruptures dans la chaîne d'approvisionnement sont très diverses.

2 Des causes de ruptures multifactorielles et à dimension internationale

2.1 Problèmes d'approvisionnement en matières premières et fragilités de la chaîne d'approvisionnement du médicament

2.1.1 Des acteurs de plus en plus nombreux au sein d'une chaîne d'approvisionnement complexe

Le circuit du médicament est un long processus et de surcroît très complexe, faisant intervenir de nombreux acteurs au sein de la chaîne d'approvisionnement, de la fabrication en substances actives jusqu'à la distribution et dispensation au patient (*Figure 6*).

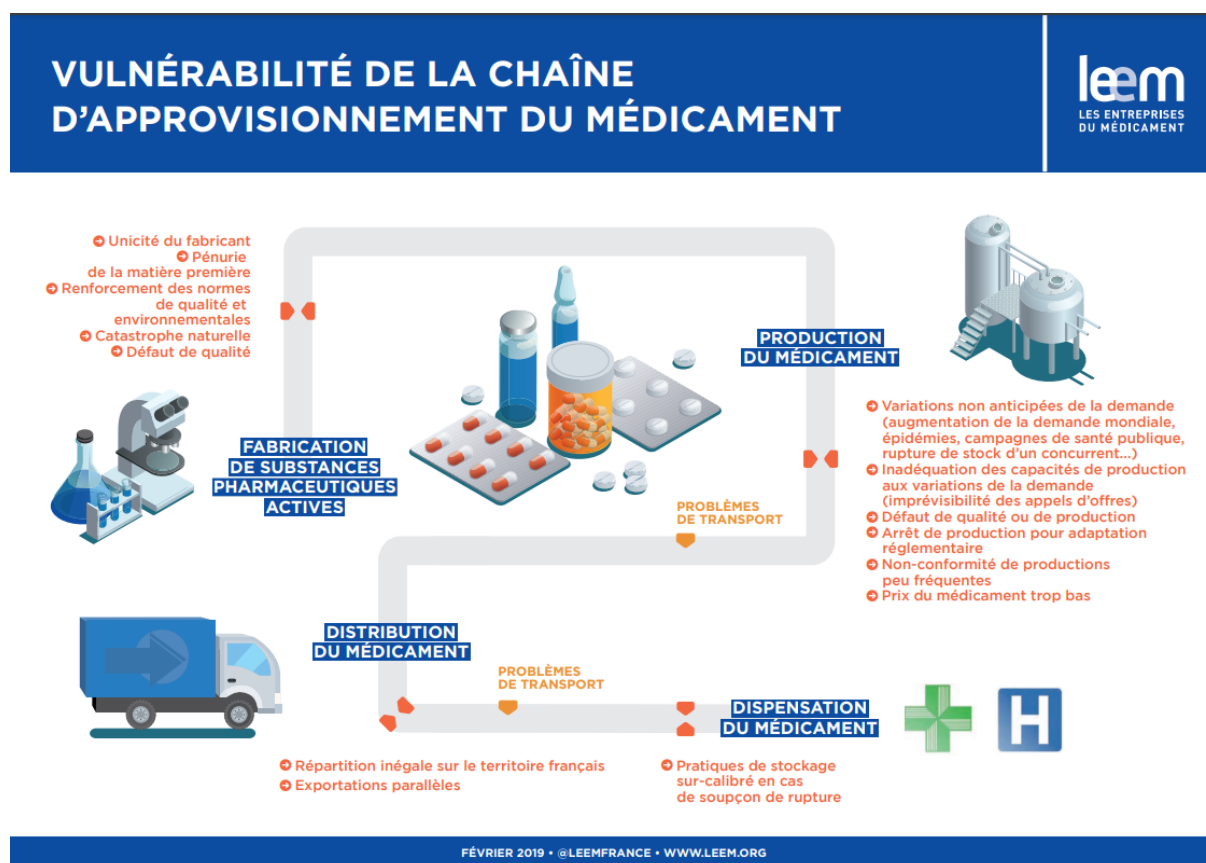


Figure 6 : Points sensibles de la chaîne d'approvisionnement du médicament [20]

En France, on possède ce que l'on appelle le monopole pharmaceutique. Le monopole pharmaceutique est avant tout un monopole de compétence. Il réserve la vente de certains produits aux seuls pharmaciens et aux personnes habilitées à les seconder, les préparateurs et les étudiants en pharmacie dès leur inscription effective en 3ème année d'études [21].

De plus, l'article L4211-1 du Code de la Santé publique mentionne que sont réservées aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent code :

- La préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine ;
- La préparation des objets de pansements et de tous articles présentés comme conformes à la pharmacopée ;
- La préparation des générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5121-1 ;
- La vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° [22].

Donc la fabrication, l'importation, l'exportation, et la distribution en gros de médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1 [...], ainsi que l'exploitation de spécialités pharmaceutiques ou autres médicaments [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques⁹ régis par le présent chapitre [...], d'après l'article L-5124-1 du CSP [24].

Cette chaîne d'approvisionnement possède des vulnérabilités et points sensibles tout le long de sa vie au sein d'un établissement pharmaceutique, l'objectif final étant la bonne distribution et dispensation du médicament au patient. Chaque acteur dans cette chaîne œuvre donc pour un même intérêt, celui du patient.

De plus, pour les médicaments biologiques, la fabrication est un processus d'autant plus complexe qu'il possède de nombreuses étapes, étant donnée notamment qu'il fait appel à des microorganismes vivants.

⁹ Etablissement pharmaceutique : Etablissement pharmaceutique pour la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, l'établissement pharmaceutique ouvert par l'Agence nationale de santé publique, se livrant à des opérations d'achat, de fabrication, d'importation, d'exportation de produits nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves, en vue de leur distribution. Cet établissement pharmaceutique se livre, le cas échéant, à des opérations d'exploitation comprenant l'information, la pharmacovigilance, le suivi des lots et, s'il y a lieu, leur retrait ainsi que les opérations de stockage correspondantes. La réalisation de tout ou partie de ces opérations peut être confiée à un tiers dans le cadre d'un contrat écrit qui fixe leurs obligations respectives [23].

Au sein de cette chaîne, une vulnérabilité importante a pour cause la durée des cycles de production, allant de la fabrication en substance active jusqu'au dernier contrôle par l'assurance qualité et la libération finale du médicament sur le marché.

En effet, la durée d'un cycle de production est évaluée de quatre à six mois pour un produit pharmaceutique classique. Cette durée est significativement supérieure dans le cas de produits injectables dont la production requiert un haut niveau de technicité. Parmi ces produits figurent les vaccins ainsi que de nombreux médicaments utilisés à l'hôpital, dont des anesthésiants, des anticancéreux et des antibiotiques [25].

Par ailleurs, les multiples transports durant ce circuit du médicament peuvent également causer, du moins partiellement, des ruptures d'approvisionnement ou être à l'origine de tensions au sein de cette chaîne.

Finalement, cette chaîne d'approvisionnement permet d'assurer la plupart du temps la bonne distribution et dispensation finale au patient depuis la fabrication de la substance active. Cependant, la moindre fracture au sein de celle-ci pourrait entraîner une répercussion négative sur le circuit du médicament.

2.1.2 La délocalisation et la dépendance de l'UE aux sites d'approvisionnement et de production en Chine, Asie, et Inde essentiellement

Si cette situation a débuté hors d'Europe elle est désormais présente dans toute l'UE, et plusieurs phénomènes en sont la cause.

La mondialisation en est une. En effet, le monde pharmaceutique dans sa globalité est mondialisé depuis de nombreuses années. La principale phase de mondialisation a eu lieu de 1990 à 2006 environ pour le marché des Matières Premières à Usage Pharmaceutique (MPUP), et a permis aux industries pharmaceutiques européennes, dont les coûts de production ne cessaient d'augmenter, d'acheter ces matières premières à des prix plus attractifs hors de l'UE.

Le secteur pharmaceutique est le premier investisseur privé mondial en recherche et développement (20 %). En 2016, le marché mondial du médicament est évalué à environ 941

milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 882 milliards d'euros), en croissance de 3 % par rapport à 2015 [26].

Cependant, même si la mondialisation a permis une avancée majeure et constitue une source de progrès pour le monde de l'industrie pharmaceutique, la balance bénéfice / risque n'est plus favorable pour le patient et la santé publique. Dans des pays comme la Chine ou l'Inde, où la France et l'UE en général externalisent leurs activités et leur sous-traitance, l'approvisionnement en matières premières à usage pharmaceutique est généralement situé dans la même zone géographique que les sites de production du produit fini, voire du site de conditionnement.

Un facteur n'incriminant aucun acteur de la chaîne du médicament en est majoritairement responsable. En effet, les procédés de fabrication des substances actives sont devenus ces dernières années et avec l'avancée de la technologie, très complexes et lourds. Les prix étant donc extrêmement attractifs pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants, la sous-traitance de nombreuses étapes du circuit du médicament est externalisée en Chine ou en Inde principalement, donc leurs sites sont devenus des piliers pour nos industries pharmaceutiques, dont la main-d'œuvre et la réglementation sont moindres.

L'Inde et la Chine sont devenues deux des plus gros fabricants dans le monde, avec plus de 60% de sites de production de MPUP commercialisés dans l'UE. En Chine, on recense 2794 sites contre 4442 pour l'Inde (*Figure 7*). En comparaison, l'Europe possède environ 2300 sites de production dont une petite centaine est située en France.

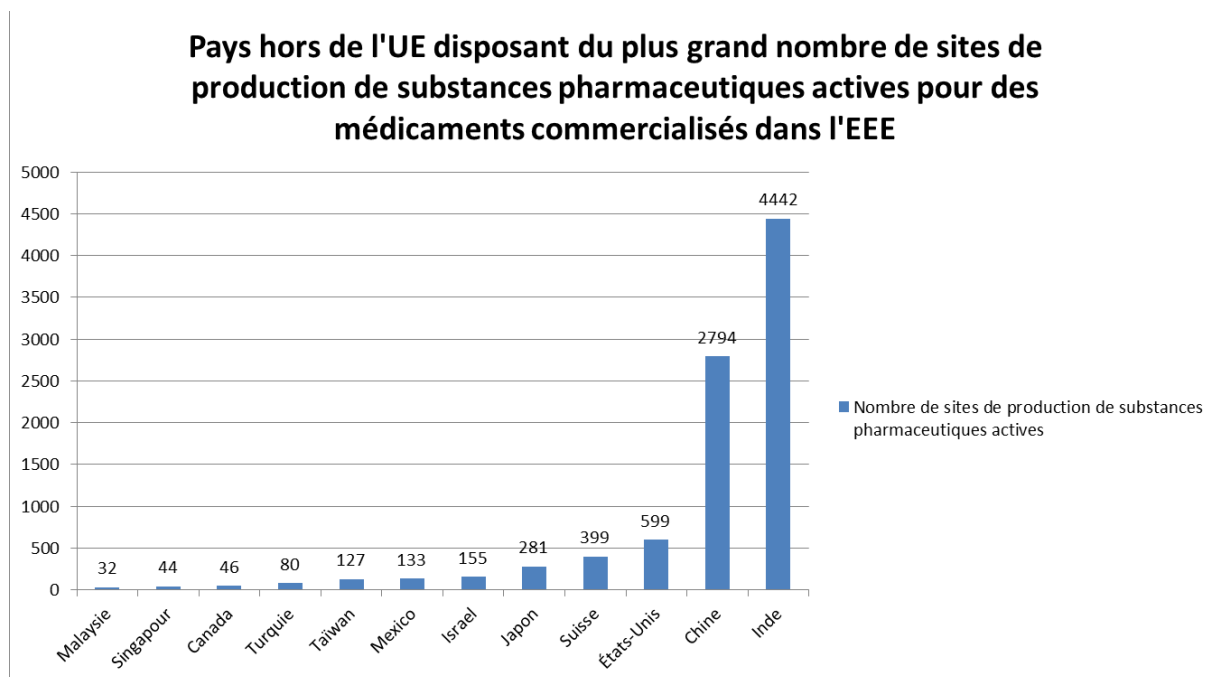


Figure 7 : Sites de production par pays de substances actives pour les médicaments commercialisés dans l'Espace Economique Européen [8]

A ce jour et d'après l'EMA, environ 80% de substances actives pharmaceutiques à usage européen sont fabriquées hors de l'Espace Economique Européen¹⁰ (EEE) [26] contre 20% il y a environ 30 ans. En outre, environ 40% des médicaments à usage européen seraient également produits hors de l'Europe en 2022.

De plus, environ 14% des ruptures de stocks auraient pour cause un défaut d'approvisionnement en principes actifs [17], ce qui représente un pourcentage non négligeable des ruptures. Pour certains principes actifs, il y a parfois très peu de fournisseurs dans la monde, principalement localisés en Chine ou en Inde, et leur utilisation est délicate et très réglementée. Donc une non-conformité quelconque entraîne fatalement des retards ou arrêts de production.

¹⁰ EEE : Signé en 1992, le traité instituant l'Espace économique européen (EEE) est entré en vigueur en 1994. Il étend la zone de libre-échange de l'Union européenne à trois pays de l'Association européenne de libre-échange (AELE). L'EEE regroupe aujourd'hui 30 pays : les 27 membres de l'Union européenne, auxquels s'ajoutent l'Islande, la Norvège et le Liechtenstein. L'Espace économique européen octroie plusieurs avantages. Ses membres bénéficient des quatre grandes libertés de circulation de l'UE : marchandises, services, capitaux et personnes. Ils appliquent également les politiques de l'Union européenne dans plusieurs domaines : concurrence, protection des consommateurs, éducation ainsi que les politiques qui découlent directement des 4 libertés (transports, coopération économique et monétaire, énergie, social, santé, environnement...) [27].

Ces matières premières à usage pharmaceutique sont donc des facteurs limitant de cette chaîne complexe d'approvisionnement. L'UE étant désormais et ce depuis de nombreuses années, totalement dépendante de ces pays pour la production de substances actives mais pas seulement, cela conduit à un risque majeur pour la santé publique.

Enfin, depuis la recrudescence des cas de Covid-19 en Chine depuis la fin d'année 2022, l'approvisionnement en MPUP, et en produits finis, est devenu très compliqué pour les industries du médicament en France notamment. Cette forte dépendance aux pays comme la Chine et l'Inde s'inscrit dans un modèle bien défini de cause de ruptures d'approvisionnement.

2.2 Défauts de capacité des sites de production et de conditionnement

D'autre part, environ 20% des ruptures de stock seraient causées par des problèmes dus à la production du médicament en lui-même [2]. En effet, plusieurs facteurs à l'origine d'incidents majeurs peuvent survenir sur une chaîne de production. On notera des complications de production, mais également un rythme de production de plus en plus en flux tendu du fait des demandes en constante augmentation, et des outils de production toujours plus spécialisés, ce qui réduit la flexibilité.

De ces faits, quelques sites de production sont ainsi spécialisés dans un domaine de production spécifique comme les vaccins ou les médicaments biotechnologiques par exemple, ce qui conduit inexorablement à des risques de ruptures de stocks avérées avec des normes qualité, normes réglementaires et normes de sécurité toujours plus exigeantes.

Le choix est donc vite fait pour les industriels du médicament. La production sur un seul et même site permet d'écarter de nombreuses contraintes notamment financières et humaines.

Mais la survenue d'un problème ou incident sur ces sites de production, ou encore l'interdiction ou la suspension du droit de production par suite d'un audit externe¹¹ ou bien

¹¹ Audit externe : Un audit externe qualité offre une évaluation indépendante du périmètre audité. Un audit externe peut être destiné à évaluer :

- La conformité des modes opératoires par rapport au référentiel qualité (ex ISO 9001).
- La maturité du système qualité.
- La gestion de la non-qualité.
- La robustesse du retour d'expérience.

encore d'une inspection des autorités compétentes, emmène forcément à un risque de rupture encore plus important, étant donné que le site ne pourra plus produire et donc honorer les commandes de médicament des laboratoires pharmaceutiques.

De plus, un autre facteur à prendre en compte pour ces sites de production et de conditionnement est celui de la mise en œuvre d'éléments de lutte contre les médicaments falsifiés.

D'après la Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés [29], exige des éléments indispensables pour assurer la bonne traçabilité du médicament et ainsi éviter la falsification.

Tous les médicaments disponibles sur ordonnance doivent comporter un dispositif de sécurité comportant un code « Datamatrix » sur chaque boîte fabriquée.

Ce code Datamatrix doit posséder les éléments suivants :

- Numéro de lot,
- Date de péremption,
- Code GTIN (Global Trade Item Number = code article international),
- Numéro de série unique

Cette action des industries pharmaceutiques s'appelle le commissionnement.

Ainsi, les sites de fabrication et de conditionnement ont l'obligation légale de créer ce code, de l'apposer sur chaque boîte fabriquée et de fournir ces données à un hub central de l'UE géré par l'Organisation européenne de vérification des médicaments (EMVO).

L'EMVO transfère ensuite ces données au niveau national (NMVO). Enfin, après la distribution des boîtes de médicaments aux pharmacies d'officine et hospitalières, celles-ci seront scannées lors de la dispensation au patient, c'est l'action de décommissionner.

De plus, chaque présentation pharmaceutique est identifiée par un Code Identifiant de Présentation (code CIP), défini par les éléments suivants :

-
- Les démarches d'amélioration continue [28].



- Sa dénomination,
- Sa forme pharmaceutique,
- Son dosage,
- Son conditionnement et contenance.

Ce code à 13 chiffres est mentionné dans la décision d'autorisation de mise sur le marché (décision et ses annexes) de toute spécialité pharmaceutique [30].

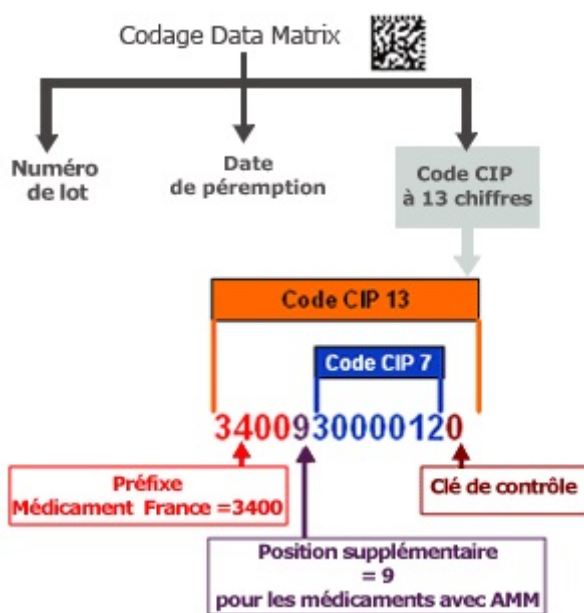


Figure 8 : Eléments composants du code Datamatrix [30]

Cette traçabilité totale des médicaments est obligatoire pour toute industrie pharmaceutique depuis le 1 janvier 2011.

Cette traçabilité par les sites de production et de conditionnement s'applique au niveau du matériel et des équipements durant toute la chaîne de production. Ces coûts et investissement des industriels du médicament peuvent pousser les industriels à se retirer du marché, donc à ne plus produire ces médicaments. En découle une rupture de stock, notamment sur les médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché est ancienne.

2.3 Une hausse de la demande mondiale et une fluctuation du marché compliquée

2.3.1 Le bas prix du médicament en France : un véritable enjeu en Europe

Comme vu précédemment, le prix du médicament en France et sa fixation sont régis de manière très précise.

En France, la sécurité sociale reste de loin le premier financeur des dépenses de santé, avec 76,8 % du financement. Les complémentaires (mutuelles, sociétés d'assurances, institutions de prévoyance) assurent 13,3 % du financement des dépenses de santé, dont 7 % pour les mutuelles contre 3,7 % pour les assureurs. La part directe des ménages représente actuellement 8,4 % [26].

Depuis quelques années, la part de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) a pris une place très importante dans le chiffre d'affaires des industries pharmaceutiques, au détriment des médicaments dit anciens. De ce fait, ces médicaments anciens subissent un véritable rétrécissement de leur prix, pour que le prix très coûteux des produits innovants soit pris en charge par l'assurance maladie.

Cependant, ce sont ces produits anciens, comme des médicaments du système nerveux, des facteurs de la coagulation ou encore des spécialités utilisées en anesthésie et leur production qui ont ensuite permis la fabrication des médicaments plus récents comme les anticancéreux ou les antibiotiques, ceux-ci étant les classes les plus impactées par les ruptures d'approvisionnement.

Ces bas prix en France favorisent donc l'exportation hors de France par les grossistes-répartiteurs. En Italie, le prix des génériques est 50% plus cher qu'en France et en Allemagne, c'est 30% de plus que sur notre territoire [31].



2.3.2 Un antagonisme entre les capacités de production et la fluctuation du marché

En France, la perte d'attractivité dans l'investissement et la production pharmaceutique notamment dans les médicaments traditionnels ces dernières années (*Figure 9*), favorise l'émergence d'un phénomène de grande ampleur au sein du monde pharmaceutique, l'exportation parallèle.

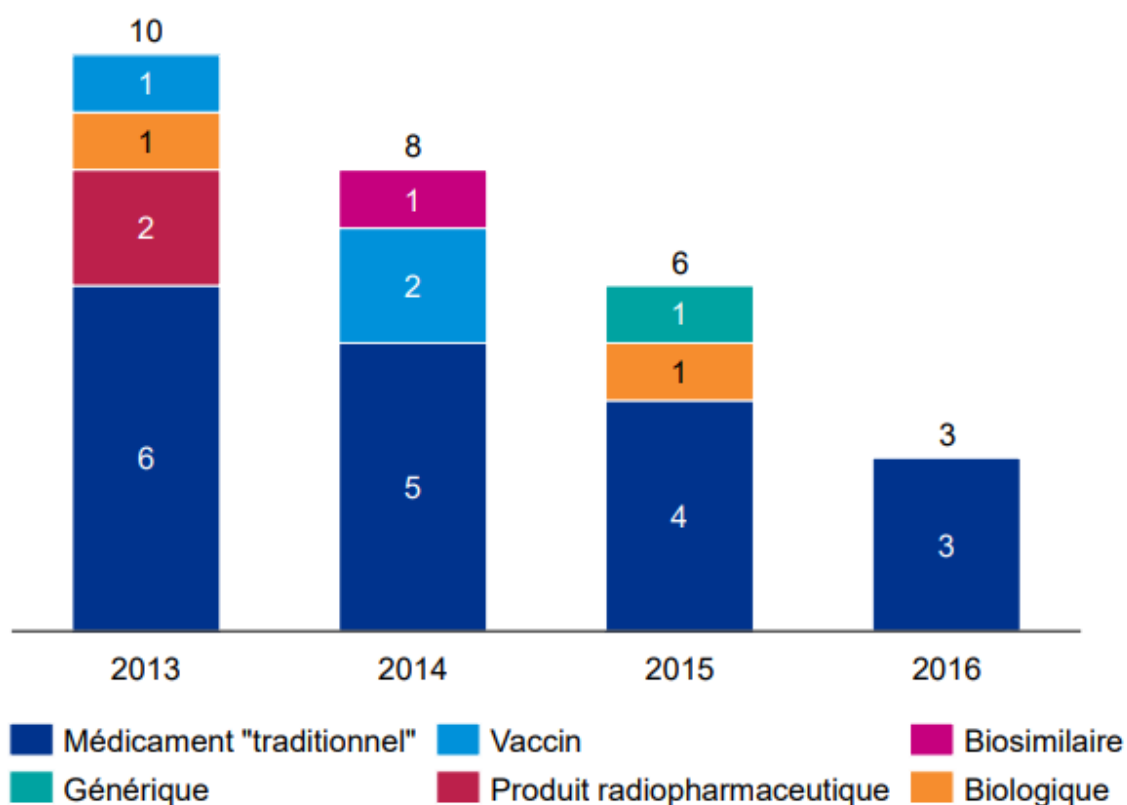


Figure 9 : Produits pour lesquels un site de production a été enregistré auprès de l'EMA entre 2013 et 2016 [32]

Cette diminution drastique de la production pharmaceutique en France combinée à un prix du médicament toujours plus faible, favorise en effet l'exportation parallèle de médicaments. Cette importation dans un Etat membre de l'UE, d'un médicament autorisé dans un autre Etat membre de l'UE, par un importateur non dépendant du titulaire de l'AMM, est l'importation parallèle.

Le terme « importation » est utilisé pour désigner les échanges intracommunautaires, puisque l'on parle d'échanges entre États membres de l'Union européenne ou entre États participant à l'accord sur l'Espace économique européen (EEE).

Le commerce est « parallèle » parce qu'il est effectué en dehors du réseau de distribution établi par les fabricants ou par les distributeurs d'origine, et dans la plupart des cas en parallèle [33].

Ces importations parallèles de médicaments existent depuis presque 50 ans maintenant et rapportent plusieurs milliards d'euros en Europe depuis quelques années.

D'après l'article 26 du traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne, le marché intérieur comporte un espace sans frontières intérieures dans lequel la libre circulation des marchandises, des personnes, des services et des capitaux est assurée selon les dispositions des traités [34]. Ce principe de libre circulation permet une exportation des médicaments aisée des pays de l'UE, même si elle reste très normée et réglementée étant donné qu'il s'agit de médicaments à usage humain avant tout.

Ainsi, les grossistes-répartiteurs sont des fervents défenseurs de ce commerce parallèle et sont appelés « short-liners ».

Ils achètent des médicaments dans les pays où le prix est bas et les revendent ensuite dans les pays où le prix est plus élevé.

Cependant, ce commerce parallèle entraîne une véritable déstructuration de la chaîne d'approvisionnement du médicament pour la France qui finalement n'a pas la mainmise sur cette pratique courante et en pleine expansion.

La conséquence directe est un risque accru de pénurie de médicaments et de tensions d'approvisionnement au niveau national, principalement par le fait que les prix en France restent très faibles par rapport au reste de l'UE en général.

En conclusion, même si la France reste l'un des leaders de l'UE en termes de ventes de médicaments avec l'Allemagne et l'Italie notamment, la risque de ruptures d'approvisionnement est exacerbée par ce commerce parallèle. Cependant, ce facteur n'est pas la cause principale des pénuries de médicaments en France.

2.4 Des arrêts de commercialisation toujours plus présents

Les arrêts de commercialisation de médicaments sont également un facteur aggravant de risque de ruptures ou de ruptures d'approvisionnement en France.

Ces arrêts peuvent avoir de multiples causes. En effet, lorsqu'un produit fabriqué coûte trop cher à l'industrie pharmaceutique qui le produit et a donc perdu en rentabilité, l'exploitant peut décider d'arrêter sa commercialisation.

Un arrêt d'une spécialité peut également survenir lorsque l'AMM est tombée dans le domaine public et que la spécialité de référence peut être génériquée, ou encore si la survenue d'effets indésirables à la suite de la prise d'un médicament entraîne une modification de l'AMM.

Cette dernière cause d'arrêt de commercialisation a eu lieu plusieurs fois ces dernières années. Le 1^{er} mars 2018, le CYTOTEC (Misoprostol) a subi un arrêt de commercialisation par le laboratoire Pfizer en raison de la persistance d'un usage majoritaire hors AMM en gynécologie-obstétrique (IVG et déclenchement de l'accouchement) [35].

Enfin, lorsque le rapport bénéfice / risque d'une spécialité est jugée défavorable, le produit impacté peut alors également subir un arrêt de commercialisation, sur décision du laboratoire pharmaceutique en question et / ou des autorités compétentes. C'est le cas du PROCTOLOG (trimébutine, ruscogénines) dont l'ANSM a décidé de retirer son AMM et donc de stopper sa commercialisation. La spécialité PROCTOLOG était indiquée dans le traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire mais les données d'efficacité n'ont pas été jugées satisfaisantes par l'ANSM tandis que son profil de sécurité était marqué par un risque de manifestations allergiques et cutanées potentiellement graves [36].

Ces arrêts de commercialisation constituent donc un facteur d'aggravation des tensions et ruptures d'approvisionnement.

2.5 Des défauts et normes qualité, et des outils de production impactant les délais

Les normes qualité depuis quelques années, sont devenues de plus en plus strictes pour la fabrication des médicaments, allant de la fabrication en substance active jusqu'au conditionnement final.

Les procédés de fabrication et de conditionnement possèdent des aspects qualité essentiels à chaque étape. On peut d'ailleurs noter l'obligation de la sérialisation sur chaque boîte de médicament fabriquée lors de l'étape de conditionnement du médicament.

La sérialisation consiste à apposer un identifiant unique sur chaque boîte comme expliqué précédemment, qui sera ensuite chargé dans la base EMVO. En plus de cet identifiant unique, un dispositif antieffraction sera également apposé sur chaque boîte pour venir le compléter. Cet identifiant unique correspond au Datamatrix, qui permet une traçabilité totale de chaque boîte de médicament fabriquée et de lutter contre la contrefaçon.

Ces obligations relatives à la sérialisation et au dispositif d'inviolabilité sont entrées en vigueur le 9 février 2019 d'après le règlement délégué 2016/161 de la Commission Européenne (CE). Ce règlement vient ainsi compléter l'article 54 bis de la directive 2011/62/UE relatif à l'obligation de doter certains médicaments de dispositifs de sécurité [37].

Cette norme et obligation qualité peuvent donc entraîner des retards dans les délais de production et surcroît des tensions d'approvisionnement multiples. En effet, la sérialisation est une réglementation compliquée à mettre en place, aussi bien au niveau qualité par la gestion et la traçabilité des numéros de série, qu'au niveau des lignes de conditionnement notamment car les coûts de mise en place sont élevés.

De plus, les défauts qualité des médicaments peuvent également contribuer à des tensions dans l'approvisionnement du médicament.

Un défaut qualité d'un médicament est défini comme une non-conformité aux spécifications décrites dans le dossier d'AMM ou une déviation par rapport aux bonnes pratiques de fabrication d'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) [38].

D'après l'article R5124-55 du CSP, lorsque le pharmacien responsable d'un fabricant, d'un importateur ou d'un exploitant de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux ou précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1 a connaissance, après la commercialisation d'un lot de médicaments ou de produits, d'un incident ou d'un accident survenu lors de la fabrication ou de la distribution de ce lot et susceptible d'entraîner un risque pour la santé publique, il en fait la déclaration sans délai au directeur général de l'ANSM [39].

En fonction du défaut qualité survenu, une investigation avec ou non la présence de l'échantillon impacté est réalisée par le site de fabrication ou de conditionnement du produit. Ainsi, certaines investigations poussées en cas de récurrence de défauts qualité ont conduit à des rappels et retraits de lots.

Ces rappels peuvent donc également entraîner des ruptures d'approvisionnement et notamment en MITM. Ces ruptures de MITM entraînent des conséquences néfastes de santé publique lorsqu'elles surviennent. Des actions curatives mais également préventives doivent donc être mises en place lors de ruptures de ces médicaments, et des moyens de gestion de la rupture doivent être identifiés via une analyse de risque des éléments de fragilité impliqués dans la chaîne d'approvisionnement.

Pour terminer sur ce point très important, si une industrie pharmaceutique ne peut plus produire et fournir ce MITM, les autres entreprises concurrentes peuvent très rapidement se retrouver également à court de moyen de production eux aussi, entraînant un risque majeur de santé publique. Cela s'explique simplement par le fait que de nombreuses substances actives utilisées par plusieurs industries françaises et européennes proviennent d'un seul et unique laboratoire pharmaceutique en Chine et en Inde principalement. Une rupture en MPUP dans ces deux pays impactera donc tous les industriels du médicament se fournissant dans le même laboratoire.

2.6 Une complexité réglementaire pour les laboratoires pharmaceutiques exploitant

Dans le monde de l'industrie pharmaceutique, les facteurs et contraintes réglementaires sont responsables d'environ 10% des ruptures de stock [2].

Comme nous l'avons vu précédemment, la réglementation en France et plus généralement dans l'UE à travers « l'harmonisation » avec l'EMA est assez lourde, et implique de nombreuses étapes et un personnel très qualifié au sein d'un laboratoire pharmaceutique.

De plus, plusieurs directives et règlements régissent une fabrication des médicaments à usage humain de façon très stricte.

2.6.1 Une législation très normalisée à composante mondiale

D'après la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, les médicaments à usage humain doivent satisfaire à des procédures d'autorisation strictes pour démontrer qu'ils répondent à des normes élevées en matière de qualité et de sécurité [40].

Ce cadre s'instaure dans un contexte de plus en plus rigoureux depuis le début des années 90 avec le règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 et l'instauration des procédures centralisées et de reconnaissance mutuelle, permettant l'enregistrement et l'obtention d'AMM au niveau national et européen.

A l'international, a été créé en parallèle “the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use” (ICH) en 1990, qui réunit les autorités réglementaires ainsi que les industries pharmaceutiques afin d'élaborer des lignes directrices harmonisées nommées ICH [41] entre les régions suivantes du monde : le Japon, les Etats-Unis et l'Europe. Cet accord vise à rassembler toutes les informations relatives à la qualité, à l'innocuité et à l'efficacité dans un format commun.

Ainsi depuis 2003, toutes les nouvelles demandes d'AMM doivent être établies à travers un format commun, le Common Technical Document (CTD) pour l'UE et le Japon, et sont fortement recommandées pour les USA qui l'utilisent de plus en plus depuis les années 2020.

Mais cette harmonisation ne rend pas pour autant universelles toutes les exigences réglementaires entre chaque pays, l'exemple type au sein d'une industrie pharmaceutique sont les variations d'AMM associées à des changements instaurés à travers un processus complexe.

2.6.2 Processus de changements, gestion des modifications et variations d'AMM

Dans tout laboratoire pharmaceutique, le contrôle des changements s'opère via ce que l'on appelle des « change controls » ou gestion des modifications. Ces changements peuvent survenir à n'importe quelle étape du processus de fabrication ou de conditionnement d'un médicament et la liste est très longue.

Un ajout d'excipient supplémentaire, une nouvelle source de substance active, une modification d'artwork¹², un lancement d'un nouveau produit sur le marché, l'obtention d'une nouvelle AMM ou encore la modification de documents nécessaires à la fabrication sont des exemples types de changements pouvant survenir à tout moment.

Cette gestion des « changes control » est très fastidieuse et peut être très longue en fonction de la modification en question. Après initiation du change control par le service concerné, une analyse d'impacts est effectuée par le service qualité en collaboration avec d'autres services si applicables. Si le changement a un impact du côté réglementaire, une ou plusieurs variations doivent alors être soumises.

Ces variations sont classées en 3 types majeurs suivants :

- Variation de type IA (mineure) : la demande est réputée accordée en l'absence de décision expresse dans un délai de 30 jours.
- Variation de type IB (mineure) : la modification est réputée accordée en l'absence de décision expresse dans un délai de 30 jours après le démarrage de la procédure (J0) ou le redémarrage à la suite d'un arrêt horloge.
- Variation de type II (majeure) : en absence de décision expresse dans un délai 60 jours après le démarrage de la procédure (J0) ou le redémarrage à la suite d'un arrêt d'horloge, la modification est réputée refusée.

¹² Artwork : support d'impression placé sur le matériel d'emballage d'un produit pharmaceutique, comme une étiquette, un carton, une notice, etc.

- ✓ Pour une demande de type II concernant un changement ou ajout d'indication thérapeutique et modification visées à l'annexe V du règlement, partie 2 : en absence de décision expresse dans un délai 90 jours après le démarrage de la procédure (J0) ou 60 jours après le redémarrage à la suite d'un arrêt d'horloge, la modification est réputée refusée.
- ✓ Pour un Grouping¹³ : les délais réglementaires de la demande de modification d'AMM la plus élevée ci-dessus s'appliquent sur l'ensemble de la demande [42].

Dans le cas d'une procédure centralisée, l'avis de la soumission de variation est rendu par le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) qui est ensuite transmis à l'EMA. Dans le cas d'une procédure décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, le rapport d'évaluation de la variation en question est envoyé par le RMS¹⁴ à l'Etat membre concerné par ce changement et au demandeur lui-même. Il peut donc arriver que les différents Etats concernés ne soient pas forcément tous en accord en fonction de leurs requis réglementaires locaux notamment.

Cependant, dans le cas d'une procédure nationale, qui concerne d'ailleurs de nombreux médicaments « anciens » comme des anticancéreux ou antibiotiques, la variation doit être approuvée par la totalité des pays dans lesquels le médicament est autorisé, ce qui peut allonger l'implémentation du changement associé à la variation et complexifier sa mise en place. La production concernée par le changement envisagé pourra voir son application de fait repoussée, ce qui pourrait ainsi induire des tensions ou ruptures d'approvisionnement de ces classes de médicaments, qui encore une fois pour rappel, sont les classes thérapeutiques les plus impactées par ces ruptures.

De plus, de nombreux changements sont malheureusement opérés et effectués au sein du site de fabrication et / ou de conditionnement en fonction de la modification, bien avant que le laboratoire pharmaceutique titulaire ne soit mis au courant et n'approuve ces changements.

Ce manque de communication entre les différents acteurs induit des risques de ruptures de stock dus à des retards de fabrication ou de conditionnement.

¹³ Grouping : groupement de variations relatives à un même changement pouvant être soumises en même temps.

¹⁴ RMS : Etat membre de référence.



Par ailleurs, les « artworks » et leur modification si applicable sont différents selon les requis réglementaires nationaux. Ainsi, la mise en forme et la gestion de la notice, de l'étiquetage ou de l'étui par exemple peuvent être totalement différentes selon les pays. De fait, ces mentions tout comme l'ajout de pictogramme sur le conditionnement secondaire ¹⁵ pour certaines spécialités, peuvent parfois mettre en retard le conditionnement sur site mais également l'approbation de ces « artworks » par le pharmacien responsable¹⁶.

Après la revue et l'analyse de toutes les causes et tous les facteurs à l'origine des ruptures d'approvisionnement, nous allons maintenant nous concentrer sur les moyens et mesures de gestion de ces ruptures, ainsi que des leviers afin de pallier et de lutter efficacement à court et à long terme contre ces pénuries.

¹⁵ Conditionnement secondaire : Le conditionnement secondaire, ou extérieur, est l'emballage dans lequel est placé le médicament. L'étiquetage du conditionnement secondaire mentionne notamment le nom du médicament, le dosage, la composition qualitative et quantitative en substances actives par unité de prise, la forme pharmaceutique, les mises en garde spéciales, le numéro de lot de fabrication, la date de péremption, le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché [43].

¹⁶ Pharmacien responsable : Le/la Pharmacien Responsable en France dispose d'une place privilégiée au sein de la direction de l'entreprise pharmaceutique. Il/elle est en effet doté d'une position statutaire [Article R-5124-36 du Code de la Santé Publique (CSP)] et partage la responsabilité légale avec le Directeur Général ou le Président de la société. Le/La Pharmacien Responsable a de nombreuses responsabilités telles que la qualité, la pharmacovigilance et la promotion des produits de santé. Il /elle est le garant du respect du CSP au sein de l'entreprise pharmaceutique et plus globalement de la sécurité du médicament. Il/elle organise et surveille toutes les opérations pharmaceutiques de l'entreprise et les personnes concernées. Il/elle est personnellement responsable de la conformité avec le CSP (Articles L.5124-2 et L. 5124-4 du CSP). Le/la Pharmacien Responsable partage la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant de l'entreprise. Le/la Pharmacien Responsable Intérimaire (PRI) assure les fonctions du Pharmacien Responsable en son absence et a, alors, les mêmes responsabilités légales que ce dernier (Art. R. 5124-23 du CSP) [44].

3 Quelles mesures et quels leviers pour prévenir et pallier ces ruptures d'approvisionnement ?

3.1 Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeurs (MITM)

Les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur ou MITM définis par l'article L-5111-4, du Code de la Santé Publique (CSP), concernent de nombreuses classes de médicaments et spécialités pharmaceutiques.

L'arrêté du 27 juillet 2016 fixe ainsi la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.

Cependant, la liste exacte des spécialités MITM pour chaque laboratoire pharmaceutique n'est pas obligatoirement publique. La liste actuellement établie sur le site de l'ANSM [45] est « seulement » basée sur des observations réalisées en 2019 et 2020, et une nouvelle liste sera ainsi faite en 2023 en se basant cette fois-ci, exclusivement sur les risques de ruptures et ruptures sur 2021 et 2022.

Ainsi, le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national instaure de nouvelles dispositions à destination des MITM.

D'après l'article R. 5124-49-, [...], les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock de ce médicament [...][46]

Mais quels sont donc les moyens de lutte contre les ruptures d'approvisionnement de ces MITM, essentiels enjeux de santé publique afin de ne pas mettre en péril le pronostic vital des patients ?

3.1.1 La mise en œuvre des Plans de Gestion de Pénurie (PGP)

Depuis le 1 septembre 2021, le décret n° 2021-349 publié le 30 mars 2021 et cité plus haut est entré en vigueur. Des Plans de Gestion de Pénurie (PGP) destinés à améliorer et surtout anticiper la disponibilité des MITM en France afin d'éviter et de lutter contre les ruptures de stock doivent être rédigés. Ces PGP visent plusieurs objectifs et d'après l'article L5121-31 du CSP [47], sont obligatoires pour chaque MITM. Ils doivent être rédigés par les titulaires des AMM et donc les laboratoires pharmaceutiques exploitants.

Tout d'abord, les PGP ont pour but d'identifier les risques associés à l'indisponibilité des MITM, mais sont également des outils qui permettent de rassembler des informations sur les MTIM, leurs points de fragilité et les actions à mener pour prévenir les ruptures de stock et, le cas échéant, réduire leur impact sur la santé publique.

Une décision de l'ANSM datant du 21/07/2021 fixe les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries en application de l'article R. 5124-49-5 du code de la santé publique (Cf. Annexe 1).

Le PGP doit contenir des informations générales sur la spécialité concernée, une identification et évaluation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou de rupture de stock avérée, des moyens de contrôle et un système de révision et de surveillance de ces risques. Le PGP doit également rappeler l'historique de ses précédentes modifications et, le cas échéant, l'historique des ruptures de stock qui ont conduit à la mise en place d'actions pour la spécialité concernée.

Les informations à faire figurer dans le PGP sont les suivantes :

- Informations générales minimales ;
- Évaluation des risques pouvant conduire à un risque de rupture ou à une rupture de stock ;
- Moyens de contrôle prévus pour lutter contre les risques de pénurie (liste non cumulative, non exhaustive) ;
- Mesures de gestion envisagées en cas de risque de pénurie ou de manque (liste non cumulative et non exhaustive) ;
- Historique du PGP.

De plus, deux analyses de risque peuvent être réalisées : une analyse de risque permettant d'identifier la spécialité en tant que MITM, et une seconde analyse de risque afin d'identifier les éléments de fragilité dans la chaîne d'approvisionnement de la spécialité MITM. Ces éléments de fragilité ainsi identifiés sont retranscrits et précisés dans le PGP afin d'y apporter ensuite des mesures de gestion de ces ruptures et risques de ruptures de stock.

En laboratoire pharmaceutique exploitant, le service Assurance Qualité est chargé de la mise en place et de la rédaction des PGP ainsi que de leur mise à jour et de leur suivi. Ces PGP sont ensuite évalués et approuvés par la personne qualifiée, soit le pharmacien responsable en France.

Depuis début 2022 [48], Il est obligatoire de transmettre ces plans de gestion de pénuries à l'ANSM du 1^{er} décembre au 31 décembre maximum de chaque année même s'ils ne sont pas mis à jour ou modifiés, mais peuvent également être envoyés à tout autre moment jugé propice en cas d'identification de nouvel MITM, ou de nouvelle AMM pour un MITM dans un laboratoire pharmaceutique.

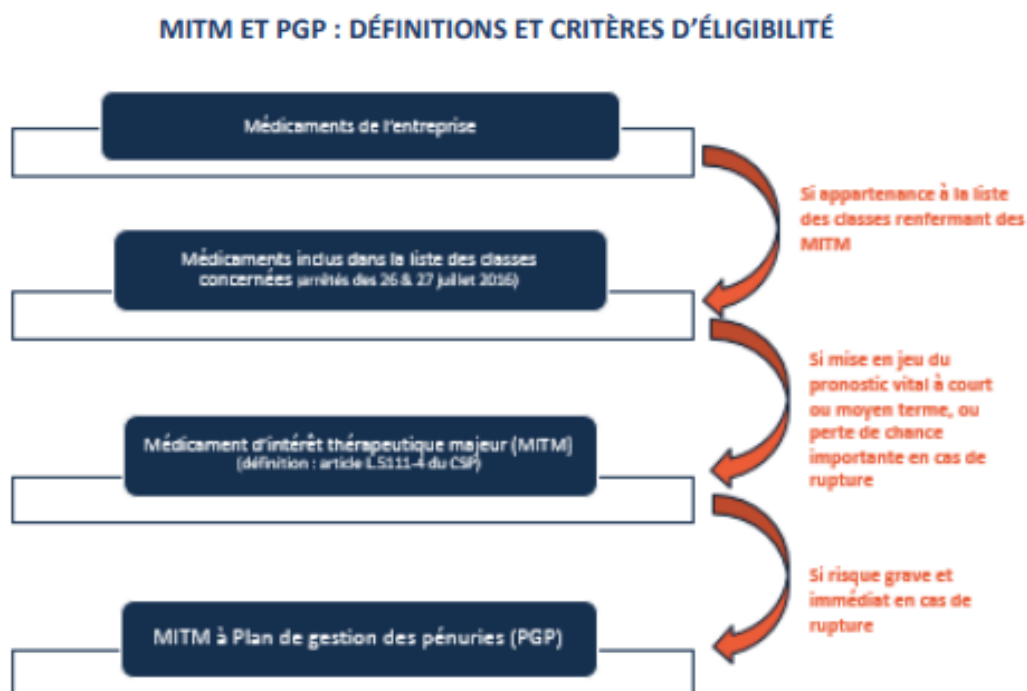


Figure 10 : Critères d'éligibilité des MITM [2]

3.1.2 Gestion et définition d'un stock de sécurité minimal

Conformément au Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national [46], les titulaires des AMM et laboratoires pharmaceutiques exploitants ont l'obligation légale de constituer un stock de sécurité pour les MITM destinés au marché national.

D'après l'article R. 5124-49-4 de stock de sécurité minimal correspond :

- Pour tout médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, à au moins deux mois de couverture des besoins ;
- Pour tout autre médicament ne relevant pas de l'article L. 5111-4, à une semaine de couverture des besoins. Ce stock de sécurité est porté à un mois pour les médicaments contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé [46].

Ce stock de sécurité obligatoire pour tout MITM a été augmenté à 4 mois pour environ 400 spécialités pharmaceutiques. Ces médicaments appartenant à certaines classes thérapeutiques très sensibles en termes de santé publique, comme certains anticancéreux et antiparkinsoniens.

A l'inverse, ce stock pour ces 400 spécialités peut être réduit à moins de 2 mois mais seulement sur décision finale de l'ANSM en fonction de critères bien établis.

Ainsi, ce stock de sécurité bien défini doit être calculé à partir des données de ventes de l'année passée du produit en question, ou sur la base des ventes de l'année passée de la spécialité de référence si la spécialité générique vient d'être identifiée en tant que MITM. Il doit ensuite être retranscrit de manière précise sur le Plan de Gestion de Pénurie associé.

En conclusion, ce stock de sécurité minimal permet ainsi d'anticiper un risque de rupture voire une rupture de stock avérée, et donc d'éviter des risques néfastes sur la santé du patient pouvant mettre sa vie en péril.

3.1.3 La mise en place des plateformes Trustmed, TRACStocks et du portail DP-Ruptures pour prévenir, gérer et suivre ces ruptures

Afin de permettre une fluidification des échanges et une communication aisée entre tous les acteurs de la chaîne du médicament que sont les laboratoires pharmaceutiques exploitants, les professionnels de santé (pharmacien d'officine et de PUI) et l'ANSM, divers outils et plateformes d'échanges existent. Ces outils sont devenus des moyens majeurs de gestion des ruptures et risques de ruptures de stock, notamment pour les MITM.

3.1.3.1 Outil DP-Ruptures

L'outil **DP-Ruptures** est le premier d'entre eux, utilisé depuis 2013 dans plus de 22 000 officines en France actuellement et créé par l'Ordre National des Pharmaciens (ONP). Dès qu'une rupture de stock est constatée, une notification de rupture est directement créée par cet outil. De plus, si la rupture concerne 5% des officines possédant cet outil, celle-ci est comptabilisée dans les ruptures d'approvisionnement de l'outil, et une notification est ensuite directement transmise au laboratoire pharmaceutique exploitant cette spécialité ainsi qu'à l'ANSM.

Les pharmaciens ont alors accès à plusieurs informations majeures concernant cette rupture de stock, comme la date prévisionnelle de retour en stock ou bien les alternatives thérapeutiques existantes.

Ce portail permet donc une communication d'information totalement fluide entre tous les acteurs, mais le point essentiel et très pratique reste la possibilité de dispensation d'alternatives thérapeutiques pour le patient en cas d'indisponibilité de la spécialité en rupture. La coordination optimale entre les laboratoires pharmaceutiques et les pharmacies d'officine est un atout majeur de gestion des ruptures d'approvisionnement.

3.1.3.2 La plateforme TRACKStocks

Le LEEM a par la suite développé la plateforme **TRACKStocks** dans le cadre de son plan d'action « Ruptures » en 2019, en collaboration avec le GEMME (GÉNérique MÊme Médicament)¹⁷ ainsi que les laboratoires de médicaments d'importation parallèle (LEMI), dans le but de lutter contre toutes ces tensions d'approvisionnement de plus en plus fréquentes et de permettre une gestion des stocks de médicaments.

Par défaut, pour les médicaments ne répondant pas à la définition d'un MITM (Article L5111-4 du Code de la Santé Publique), le stock est défini comme une semaine de couverture des besoins. Ce stock de sécurité est porté à un mois pour les médicaments contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé.

Depuis le 1er septembre 2021, les laboratoires commercialisant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) doivent constituer un stock minimal de sécurité de deux mois réservés aux patients traités sur le territoire français comme expliqué précédemment.

Ce stock minimum de sécurité a été porté à 4 mois par l'ANSM pour les MITM ayant fait l'objet de pénuries ou de risques de pénurie réguliers au cours des deux dernières années et appartenant à une classe thérapeutique particulièrement sensible en termes de besoins.

Ce stock minimum peut ainsi être saisi via la plateforme TRACStocks, qui permet la connexion de tous les " Exploitants " de MITM sous la responsabilité de leur Personne Qualifiée. Les données relatives au stock sont saisies par le service d'assurance qualité et mises à disposition de l'ANSM.

Cette plateforme permet donc d'améliorer la traçabilité des stocks de médicaments particulièrement en tension d'approvisionnement, ainsi que de permettre une bonne visibilité sécurisée sur les médicaments et le stock encore disponible pour le patient.

Cependant, cette plateforme n'est pas obligatoire contrairement à l'application Trustmed, utilisée notamment pour la déclaration des ruptures de stocks des MITM.

¹⁷ GEMME : Association représentant les professionnels et laboratoires français du médicament générique et biosimilaire.

3.1.3.3 La plateforme Trustmed

La plateforme Trustmed est devenue indispensable et obligatoire pour les laboratoires pharmaceutiques exploitants depuis le 3 mai 2021. L'ANSM a lancé cette plateforme afin de faciliter les échanges et la communication avec les industriels du médicament, et permet donc la déclaration des risques de ruptures et des ruptures de stock des MITM directement en ligne.

La plateforme Trustmed, en remplaçant le formulaire de déclaration des ruptures qui était assez lourd, permet d'améliorer le recueil des données relatives aux ruptures de stock et aux risques de rupture, mais aussi de partager plus précisément avec les patients et les professionnels de santé les données et les actions mises en œuvre pour remédier aux ruptures de stock.

Sécurisée par un système de double authentification, l'application Trustmed permet aux laboratoires exploitants impliqués dans la gestion des ruptures de stock de :

- Déclarer, en remplissant un formulaire en ligne, une situation de rupture de stock ou un risque de rupture de stock pour un produit pharmaceutique,
- Transmettre les documents relatifs à cette déclaration,
- Informer l'ANSM des mesures mises en œuvre ou répondre à une demande de l'Agence de mise en œuvre de mesures,
- Echanger avec les équipes dédiées de l'ANSM [49].

Lorsqu'une rupture ou un risque de rupture d'un MITM est connu, le service Assurance Qualité doit le déclarer sur l'application Trustmed.

Dans un premier temps, les parties comprenant les informations générales sur le produit sont remplies, ainsi que celles concernant les sites de fabrication, de conditionnement et de mise en circulation. Ensuite, la partie concernant la chaîne d'approvisionnement est complétée, y compris la part de marché et le volume moyen des ventes mensuelles.

Pour la partie concernant la rupture en elle-même, les dates prévues de début et de fin de la rupture ou du risque de rupture doivent être correctement renseignées, ainsi que les causes potentielles associées (problèmes de capacité du site de fabrication ou de conditionnement, problèmes qualité, réglementaires, arrêt de commercialisation, pénurie de MPUP...).

Ensuite, le champ information médicale sur les alternatives thérapeutiques est également complété.

Après approbation par le pharmacien responsable ou responsable intérimaire, le dossier de l'application Trustmed est alors transmis directement à l'ANSM pour déclaration de rupture ou de risque de rupture.

Remarque : Pour les médicaments à procédure centralisée, une notification doit être adressée à l'EMA (European Medicines Agency) en plus du dossier complété et transmis à l'ANSM via l'application Trustmed.

Cette plateforme en ligne permet donc une standardisation des déclarations de ruptures ou risques de ruptures via l'ANSM. Cela permet également une transparence entre les laboratoires pharmaceutiques exploitants [16].

3.2 Des moyens de gestion et de lutte efficaces à court et moyen terme pour lutter contre ces risques de ruptures

Afin de lutter efficacement contre ces ruptures d'approvisionnement (ruptures de stock, ruptures dans la chaîne de distribution), tensions d'approvisionnement et pénuries de médicaments, des moyens de gestion peuvent être déployés à court mais également à moyen terme par les laboratoires pharmaceutiques exploitants, mais également par les pharmaciens d'officine et les PUI, acteurs majoritaires dans cette lutte incessante.

3.2.1 La mise en place de contingentements qualitatifs et quantitatifs

Des procédures de contingentements quantitatifs et qualitatifs peuvent être mises en place afin d'éviter d'allonger la durée de la rupture et de la tension d'approvisionnement et ainsi de permettre au patient d'obtenir son traitement médicamenteux.

Le contingentement correspond à l'ensemble des mesures visant à contrôler et restreindre la distribution des stocks disponibles en quantité limitée d'un médicament afin d'en optimiser l'utilisation [50].

Le contingentement quantitatif permet une limite du nombre de boîtes de médicaments distribuées aux pharmacies en ne rendant pas possible toutes les commandes des clients. Le schéma est simple, un seuil est fixé par client et pour chaque commande.

Le contingentement qualitatif quant à lui, permet une limite de nombre de boîtes de médicaments distribuées par une restriction de son usage. Ainsi, la dispensation peut être limitée à certaines indications ou types de population par exemple. Ces critères d'éligibilité sont définis de manière très précise par les laboratoires pharmaceutiques exploitants et en particulier par le Pharmacien Responsable.

Le but du contingentement comme moyen de gestion des ruptures, est donc une priorisation de la dispensation des médicaments aux patients les plus à risque, et de limiter le nombre de boîtes en répondant de manière partielle aux pharmacies.

3.2.2 L'importation parallèle : un moyen efficace et une rapidité de mise en place

Nous avons parlé précédemment d'exportation parallèle comme frein pour la France et comme facteur aggravant de risques de ruptures et de ruptures de médicaments.

Cependant, l'importation parallèle est aussi une mesure efficace et surtout rapide à mettre en œuvre en cas de crise par les laboratoires pharmaceutiques.

Cette importation parallèle s'apparente à l'importation d'un médicament dans d'autres pays européens. Dans cette situation particulière, un médicament est commercialisé en France par un importateur non désigné par le titulaire de l'AMM initiale. Cette pratique permet ainsi d'acheter des produits à des prix très attractifs et surtout disponibles.

Ce principe repose d'ailleurs sur le principe de la libre circulation des marchandises au sein de l'UE et est également appelée distribution parallèle. Le médicament issu de cette importation est le même que le médicament de « référence », mais une étape s'ajoute qui est celle du reconditionnement¹⁸. Le médicament est ensuite distribué aux pharmacies destinataires.

En France, les importations n'ont pas cessé d'augmenter en 2021, et le coût total s'élève à l'énorme somme de 26,4 milliards d'euros [51].

Comme la montre la *Figure 11*, la majeure partie des unités proviennent d'Allemagne, des Etats-Unis et de l'Irlande. Cette nette augmentation des importations parallèles en France est notamment très liée au facteur pandémique du Covid-19.

¹⁸ Reconditionnement : consiste à conditionner le médicament dans un nouvel emballage, avec une notice en langue locale, afin que celui-ci réponde à la législation nationale.

40 RÉPARTITION DES IMPORTATIONS FRANÇAISES DE MÉDICAMENTS
PAR ZONE GÉOGRAPHIQUE EN 2021

Source : statistiques douanières

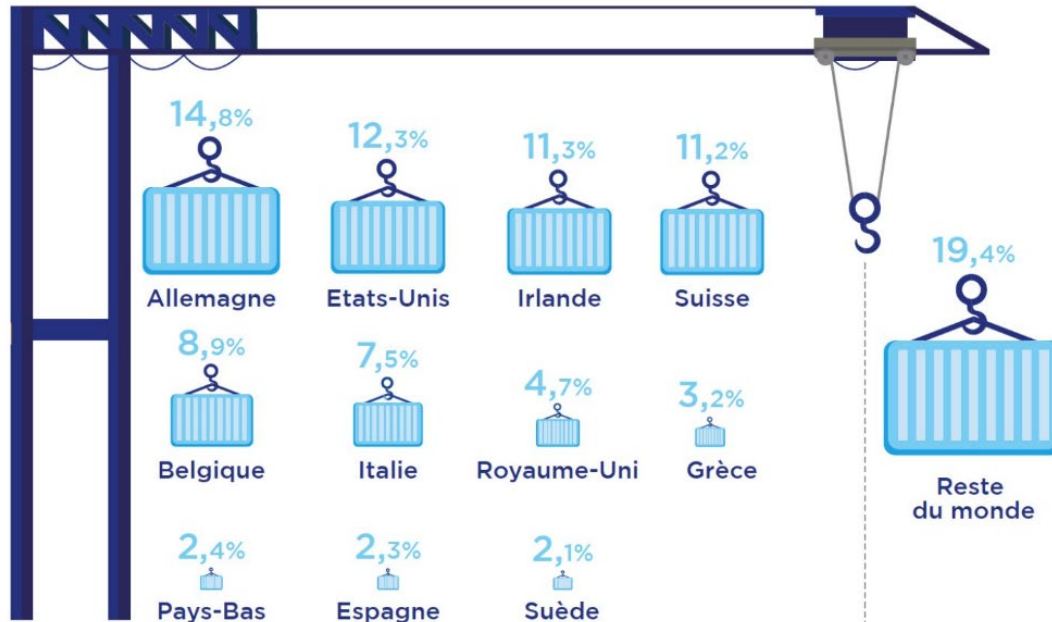


Figure 11 : Répartition géographique des importations françaises de médicaments [51]

3.2.3 Une meilleure gestion de la distribution, une communication maîtrisée et une information proactive comme moyens de lutte contre les pénuries

Tout d'abord, le circuit de distribution du médicament et sa gestion sont perfectibles.

En effet, en France le circuit de distribution du médicament utilise essentiellement un canal long puisque 67,1 % des médicaments sont distribués à l'officine par l'intermédiaire d'un grossiste répartiteur avant d'être dispensés au patient. (14,3 % sont distribués en ventes directes aux officines et 18,6 % directement aux hôpitaux et cliniques) [52].

Ce circuit de distribution peut donc être raccourci et surtout mieux géré en période de crise et de tension d'approvisionnement, notamment par les établissements pharmaceutiques.

Un autre moyen de gestion des ruptures d'approvisionnement et non des moindres est une communication anticipée et maîtrisée aux professionnels de santé. En effet, lorsque sont identifiés une rupture ou un risque de rupture d'une spécialité pharmaceutique, le laboratoire

pharmaceutique exploitant ce produit doit transmettre l'information de manière anticipée et précoce aux professionnels de santé, c'est-à-dire principalement aux pharmacies d'officine et aux hôpitaux, afin que ceux-ci puissent également anticiper sur leurs stocks et permettent aux patients d'être traités par des alternatives thérapeutiques.

Comme vu précédemment, cette communication peut s'effectuer notamment via l'outil DP-Ruptures ainsi que la plateforme TRACKStocks, ou alors encore via un message d'alerte global et unique pour tous les professionnels de santé.

Une dernière mesure reste la transmission d'une information proactive des prescripteurs et des patients.

En effet, il est indispensable qu'en plus des pharmaciens, les prescripteurs soient informés de manière proactive afin que l'information de la rupture ou tension d'approvisionnement soit également et rapidement transmise au patient, qui reste l'acteur central de ces ruptures.

Enfin, des mesures de plus grande envergure et à plus long terme peuvent également être mises en place et gérées afin d'assurer une chaîne d'approvisionnement sécurisée du médicament.

3.3 Des mesures et mises en place à long terme pour assurer et sécuriser la chaîne d'approvisionnement

3.3.1 Promouvoir une communication et information de qualité entre les acteurs de la chaîne d'approvisionnement

A plus grande échelle, l'optimisation de la transmission et communication d'informations entre tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du médicament est un moyen clé afin de la sécuriser efficacement.

Afin notamment d'assurer une parfaite transparence et confiance entre tous ces acteurs, le LEEM recommande trois actions majeures :

- ✓ Optimiser la communication entre tous les acteurs, y compris les professionnels de santé comme vu précédemment ;
- ✓ Partager de façon proactive les informations nécessaires entre chaque pharmacien responsable sous le patronage de l'ANSM ;
- ✓ Créer une base centralisée sur la répartition des Médicaments d'Intérêt Sanitaire et Stratégique (MISS) sous le patronage de l'ANSM. Cette base recensera la situation en temps réelle des stocks de MISS ainsi que des mesures de gestion du bon approvisionnement [2].

Les MISS ont été définies par le LEEM, comme un ensemble de médicaments avec des critères bien établis notamment en termes de risque pour le patient si une rupture survient. Cette liste est différente de celle pour les MITM, plus réduite avec également des critères sur l'approvisionnement du médicament impliqué.

Les MISS peuvent être définis comme les médicaments pour lesquels une rupture entraîne un risque vital et immédiat pour les patients souffrant d'une pathologie grave, en l'absence d'alternative thérapeutique recommandée par les autorités dans cette indication. Ce sont les médicaments les plus indispensables et irremplaçables, parmi lesquels on peut citer notamment des anticancéreux et des antibiotiques [2].

3.3.2 Une recentralisation des usines de production à l'échelle nationale et européenne : une mesure essentielle à long terme

Une mesure principale et à dimension nationale et européenne doit également être mise en œuvre impérativement sur le long terme. La relocalisation de certaines usines de production de médicaments au niveau européen mais surtout national est nécessaire.

Le ralentissement des investissements dans des sites de production français depuis plusieurs années constitue un élément à inverser. Il faut attirer les investisseurs et ainsi permettre un investissement durable dans une recentralisation de certaines usines de fabrication de médicaments au niveau national.

De plus, le projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) de 2023 qui a réuni de nombreux acteurs de la chaîne du médicament (grands laboratoires, génériques, sous-traitants) ont fait un constat alarmant sur cette délocalisation de plus en plus fréquente des usines de production à l'étranger, mais également un arrêt de production de certaines spécialités pharmaceutiques, d'autant plus qu'actuellement la France est en pleine crise énergétique.

Cependant, même si en 15 ans environ, la France a perdu sa première place dans l'industrie pharmaceutique pour être rétrogradé à la 4^{ème} place de la production européenne, elle reste un acteur majeur avec 271 usines de production pharmaceutique [53].

Durant la crise du Covid-19, on a observé la relocalisation de plusieurs étapes de fabrication de 24 médicaments sur 30 qui étaient en tension sur notre territoire.

Une stratégie de grande envergure et un plan d'actions sont donc à définir afin de donner envie aux investisseurs de relancer la production pharmaceutique en France, et ainsi de permettre à la France de retrouver sa première place européenne.

C'est le défi que s'est donné le LEEM fin 2020 pour donner à la France la possibilité de remettre en avant ses atouts en termes de production pharmaceutique.

Deux axes majeurs sont à mettre en avant et à analyser : une amélioration de la compétitivité de l'industrie française existante et attirer la production de médicaments de thérapie innovante au niveau national.

Pour le premier axe, plusieurs premiers éléments sont à soulever. Apporter une flexibilité en production en assouplissant notamment certaines contraintes au niveau réglementaires permettrait de changer rapidement de site de production en cas de problème. La garantie d'accès aux équipements industriels comme les blouses ou les masques permettrait également de sécuriser la production de médicaments d'origine chimique, afin notamment d'améliorer l'attractivité des outils industriels déjà existants sur notre territoire. Enfin, en cas de crise sanitaire comme nous l'avons vécu de nombreux mois avec la crise du Covid-19, permettre une centralisation protocolaire des achats de médicaments essentiels par l'Etat serait un dernier élément à lever.

Concernant le second axe, il faut d'abord commencer par accélérer les capacités de production de ces Médicaments de Thérapie Innovantes (MTI), en apportant des formations adaptées aux normes et spécificités de ces spécialités notamment. Un second levier essentiel est un meilleur accès à un financement approprié concernant les essais cliniques, afin de retenir les donneurs d'ordres et investisseurs français et attirer ceux étrangers. Enfin, une uniformisation de la réglementation relative à ces MTI, basée sur des infrastructures adaptées et standardisées, serait un levier pour attirer la production de ces médicaments en plein essor en France.

Ces deux axes majeurs sont basés sur trois priorités essentielles afin de permettre cette relocalisation des sites de production pharmaceutiques en France :

1. Investir
2. Sécuriser l'approvisionnement
3. Accélérer la bioproduction pharmaceutique [54].

Cette relocalisation des usines de production comporte cependant plusieurs freins dont le principal est sûrement le coût de la production en comparaison de pays comme la Chine ou l'Inde. Ainsi, il faudrait déjà commencer par revaloriser le prix du médicament en France qui est actuellement extrêmement bas par rapport à nos concurrents européens.



3.3.3 Deux axes majeurs pour une meilleure gestion et information des patients et professionnels de santé

En juillet 2019, un communiqué de presse de notre ancienne ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn est sorti, présentant sa feuille de route de 2019 à 2022. Celle-ci présente 28 actions déclinées en 4 axes principaux ayant pour but de mieux gérer, prévenir et informer les patients et les professionnels de santé dans un contexte de ruptures de médicaments afin d'améliorer la disponibilité des médicaments en France [55].

Il y est également fait mention notamment de la classe thérapeutique des anticancéreux et antibiotiques, classes majeures impactées par les ruptures d'approvisionnement, mais également de l'outil DP-Ruptures afin d'assurer une transparence pour une meilleure communication et de la mise en place de PGP pour lutter contre les pénuries des MITM.

Nous allons nous intéresser aux deux axes principaux suivants :

- Assurer une coordination à l'échelle nationale et européenne pour prévenir les ruptures de médicaments ;
- Mettre en place une gouvernance à l'échelle nationale afin de piloter les actions à mettre en place.

3.3.3.1 Assurer une coordination à l'échelle nationale et européenne pour prévenir des ruptures de médicaments

La communication multilatérale au niveau national et européen constitue une clé à l'amélioration de la gestion et prévention des pénuries de médicaments.

Ainsi, la question de la relocalisation des usines de production s'applique aussi bien en France qu'au niveau européen et une coordination bilatérale s'applique ici.

Afin de renforcer la coordination nationale, il faut déjà passer par la capacité de l'ANSM à posséder une vision d'ensemble sur tous les laboratoires pharmaceutiques exploitants, en passant par la liste des MITM pour chacun la mise en place des PGP associés ainsi que l'état des stocks en temps réel. C'est ce qui justement été mis en place avec l'application de la plateforme TRACKStocks en 2019 et de l'obligation d'utilisation de la plateforme Trustmed pour les MITM depuis mai 2021, permettant une communication traçable entre plusieurs acteurs de la chaîne du médicament.

De plus, pour certains médicaments anciens mais indispensables sous forme injectable, la production est devenue de moins en moins rentable, avec des normes réglementaires toujours plus exigeantes. Il faudrait ainsi pouvoir rehausser le prix de vente de ces médicaments pour une meilleure rentabilité pour les industriels.

Au niveau européen afin de renforcer la coordination, trois actions majeures sont à mettre en place.

La réglementation déjà très complexe et lourde en France, n'est pas, en plus, totalement harmonisée surtout en ce qui concerne la définition des MITM et la mise en place de plans de gestion de pénuries. Il faut donc œuvrer pour apporter une stratégie européenne harmonisée afin de lutter contre les pénuries de ces MTIM. De plus, la France étant l'un des rares pays à prendre en compte ces définitions et moyens de gestion et de lutte contre les ruptures de stock, ce serait l'occasion de proposer des plans d'action au niveau européen.

Une autre action est d'inciter financièrement et d'apporter de solides arguments comme l'harmonisation de la réglementation dans l'UE à travers l'EMA par exemple, pour relocaliser

les sites de production de MPUP en France et plus globalement en Europe, ces sites étant majoritairement localisés en Chine et en Inde.

Enfin, afin d'apporter des mesures correctives et préventives à l'égard des ruptures et risques de ruptures, il faudrait également en plus de la communication nationale avec l'ANSM, assurer une communication de ces ruptures à l'échelle européenne. Ainsi, des solutions globales pourraient être trouvées afin de lutter contre ces tensions.

3.3.3.2 La mise en place d'une gouvernance à l'échelle nationale afin de piloter les actions à mettre en place

Face à la recrudescence des ruptures de médicaments et tensions d'approvisionnement en France ces dernières années, il est nécessaire et même indispensable d'élaborer une stratégie de grande ampleur entre tous les acteurs du médicament.

C'est ainsi qu'en février 2023, le Ministère de la Santé et celui délégué à l'industrie ont mis en place d'un Comité de Pilotage (COPIL) afin de coordonner toutes les actions à mettre en place dans cette lutte contre les ruptures de médicaments. Ainsi, ce comité présidé par la Direction générale de la santé a associé, pour la première fois, l'ensemble des acteurs concernés par les pénuries de médicaments [55].

Ce COPIL rend possible une organisation optimale au niveau national, afin de pouvoir aboutir à une stratégie de prévention contre les ruptures de médicaments avec un regard axé sur les enjeux de santé publique et le patient.

En complément et afin d'assurer une véritable gouvernance nationale, il faut davantage mettre en avant l'ANSM afin qu'elle puisse notamment renforcer ses actions de lutte contre les risques de ruptures de médicaments et qu'elle puisse véritablement piloter les actions mises en place par les laboratoires pharmaceutiques.

Pour parvenir à un tel résultat, ces actions préventives sont définies dans ce que l'on appelle un Contrat d'Objectifs et de Performance (COP) de 2019 à 2023.

L'objectif de l'ANSM pour 2023 est une mise en œuvre des objectifs fixés dans ce Contrat d'Objectifs et de Performance. Ces objectifs sont les suivants :



- Développer l'ouverture de l'Agence aux parties prenantes et renforcer la transparence sur ses travaux ;
- Inscrire la gestion du risque comme principe d'action commun à toutes les missions de l'Agence ;
- Renforcer le positionnement de l'Agence pour l'accès à l'innovation dans l'environnement européen ;
- Stabiliser la performance et l'efficacité de l'établissement [56].

Ces dernières actions sont particulièrement attendues cette année par les laboratoires pharmaceutiques exploitants dans cette démarche nationale de gestion préventive, corrective, et de lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

Conclusion

Les ruptures d'approvisionnement de médicaments en France et leur durée médiane ont augmenté de manière considérable ces dernières années. Même si les chiffres peuvent être biaisés par le fait que quasiment seuls les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur sont déclarés à l'ANSM et que cette déclaration est obligatoire depuis « seulement » 2016, le constat est alarmant.

De plus, même si des mesures de gestion à court terme sont mises en place par les laboratoires exploitants, la maîtrise de la chaîne d'approvisionnement n'est toujours pas parfaite. Les contraintes réglementaires, pourtant en partie harmonisées par l'EMA, restent un frein majeur à la diminution de ces tensions et risques de pénuries.

Les médicaments anciens, pourtant essentiels comme les antibiotiques et les anticancéreux, sont les classes thérapeutiques les plus impactées par ces ruptures d'approvisionnement en France. En effet, les sites de production sont de moins en moins intéressés par la production de ces produits, la rentabilité étant devenue moindre à cause de la diminution du prix d'achat par la sécurité sociale. Un point clé est donc la revalorisation du prix du médicament en France, par rapport à l'Allemagne ou l'Italie notamment, afin que les industries pharmaceutiques considèrent le marché français comme un marché prioritaire.

Les grossistes-répartiteurs achètent un grand nombre de médicaments en France du fait de leur faible coût, pour les revendre dans d'autres pays de l'UE notamment. La déstructuration de la chaîne d'approvisionnement en résultant contribue à l'augmentation du risque de ruptures en France.

La délocalisation des sites de production en Chine et en Inde où les coûts de production sont moindres, augmente également le risque de ruptures en France. Cependant, la production de Médicament de Thérapie Innovante ou MTI est un levier très intéressant qui pourrait permettre de relocaliser une part de la production pharmaceutique en France.

Heureusement, des mesures de gestion et de minimisation de ces ruptures sont mises en œuvre par les industriels du médicament et plus particulièrement par les laboratoires pharmaceutiques exploitant. Les Plans de Gestion de Pénurie, devenus obligatoires depuis septembre 2021 pour tous les MITM identifiés, permettent d'identifier les risques associés à

la chaîne d'approvisionnement du médicament afin d'apporter des mesures de gestion efficaces à court et moyen terme. La mise en place de contingentements qualitatifs et quantitatifs des approvisionnements, ainsi qu'une communication et une coordination proactive entre tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement sont aussi des moyens efficaces pour pallier ces ruptures.

La mise en place du stock de sécurité pour tous les MITM est également bon moyen de prévention contre les risques de pénuries, permettant une continuité du traitement pour le patient, acteur central dont la perte de confiance envers l'industrie pharmaceutique est grandissante.

Malgré toutes ces mesures de gestion et ces actions mises en place à court et à long terme, des efforts sont à réaliser par la totalité des acteurs du médicament. Une coordination optimale à échelle européenne afin d'alléger la réglementation en cas de changement de site de production par exemple, ou encore une gouvernance à l'échelle nationale pilotée par des acteurs parfaitement identifiés du médicament, sont des pistes et axes d'amélioration majeurs afin de pouvoir lutter et pallier efficacement ces risques de ruptures et ruptures d'approvisionnement de médicaments en France.

Bibliographie

- [1] « PR ENA GR-2021-02_LE PORT.pdf ».
- [2] « DP-Leem-Pénurie-VF.pdf ».
- [3] « Article R5124-49-1 - Code de la santé publique - Légifrance ».
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043308960 (consulté le 23 janvier 2023).
- [4] « Article R5124-2 - Code de la santé publique - Légifrance ».
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032481760/2016-08-05 (consulté le 24 janvier 2023).
- [5] « Article L5111-4 - Code de la santé publique - Légifrance ».
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850 (consulté le 24 janvier 2023).
- [6] A. Benhabib, S. Ioughlissen, C. Ratignier-Carbonneil, et P. Maison, « The French reporting system for drug shortages: description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study », *BMJ Open*, vol. 10, n° 3, p. e034033, mars 2020, doi: 10.1136/bmjopen-2019-034033.
- [7] « Penuries-de-medicaments-Etude-UFC-QC-octobre-2020.pdf ».
- [8] « Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament ». <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73710.html> (consulté le 25 janvier 2023).
- [9] « Alerte aux « ruptures » de médicaments ! » <https://www.leem.org/presse/alerte-aux-ruptures-de-medicaments> (consulté le 24 janvier 2023).
- [10] « 130219-rupture-appro.pdf ».
- [11] « Leem- DP -penurie juillet 2021.pdf ».
- [12] « Agence européenne du médicament (EMA) », *Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*.
<https://www.anses.fr/fr/portails/1808/content/152882> (consulté le 24 janvier 2023).
- [13] « european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf ».
- [14] « Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ». https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr (consulté le 24 janvier 2023).

- [15] Y. Sautreau, « Pénurie de médicaments en France: état des lieux, causes et législation », 2019.
- [16] « DP-Ruptures, Tracstocks et Trustmed : quelles plateformes pour quels usages ? », *EM Produits de santé*, 7 juillet 2021. <https://emfps.fr/rupture-de-stock-dpruptures-tracstocks-trustmed/> (consulté le 16 janvier 2023).
- [17] L. Céline, « Gestion à l'officine des ruptures de stock et tensions d'approvisionnement en médicaments », 2018.
- [18] « Pénurie de médicaments : quels risques pour les patients ? », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/29921-penurie-de-medicaments-quels-risques-pour-les-patients.html> (consulté le 26 janvier 2023).
- [19] « Pénurie de vaccins et de médicaments : les inquiétudes de France Assos Santé confirmées par une enquête exclusive », *France Assos Santé*, 17 janvier 2019. https://www.france-assos-sante.org/communiqu%C3%A9_presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos/ (consulté le 26 janvier 2023).
- [20] « 130219-vulnerabilite-appro_0.pdf ».
- [21] « Questions autour du monopole pharmaceutique | Le Quotidien du Pharmacien ». <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/questions-autour-du-monopole-pharmaceutique#:~:text=Qu'est%2Dce%20que%20le,en%203e%20ann%C3%A9e%20d'%C3%A9tudes> (consulté le 26 janvier 2023).
- [22] « Titre Ier : Monopole des pharmaciens (Articles L4211-1 à L4212-8) - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006155062/2020-09-0 (consulté le 26 janvier 2023).
- [23] « Section 1 : Champ d'application et définitions (Articles R5124-1 à R5124-15) - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006190682> (consulté le 26 janvier 2023).
- [24] « Article L5124-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028655444/ (consulté le 26 janvier 2023).
- [25] « Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament ». <https://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73710.html> (consulté le 26 janvier 2023).
- [26] « 2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1[19707].pdf ».
- [27] R. Chamoulaud, « Les pays membres de l'Espace économique européen », *Touteurope.eu*, 21 avril 2022. <https://www.touteurope.eu/economie-et-social/qu-est-ce-que-l-espace-economique-europeen/> (consulté le 26 janvier 2023).

- [28] « Audit externe qualité », *Eiphedeix conseil*. <http://www.eiphedeix-international.fr/audit-externe-qualite/> (consulté le 29 janvier 2023).
- [29] « Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, en ce qui concerne la prévention de l'introduction dans la chaîne d'approvisionnement légale de médicaments falsifiés - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024315056> (consulté le 29 janvier 2023).
- [30] « Codification et traçabilité des médicaments - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/documents/referance/codification-et-tracabilite-des-medicaments> (consulté le 29 janvier 2023).
- [31] « Pénurie de médicaments : le Leem pointe les baisses de prix et la « logique comptable » », *Le Quotidien du Médecin*. <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/medicament/penurie-de-medicaments-le-leem-pointe-les-baisses-de-prix-et-la-logique-comptable> (consulté le 29 janvier 2023).
- [32] « KPMG - Observatoire des investissements productifs 2016 - Version finale print[19589].pdf ».
- [33] « Importation parallèle | AFMPS ». https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/procedures_damm/importation_parallelle (consulté le 29 janvier 2023).
- [34] « Article 26 Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne », *Doctrine*. https://www.doctrine.fr/l/traite-fonctionnement-union-europeenne/article-26/UE_TFUE_26 (consulté le 29 janvier 2023).
- [35] « CYTOTEC (misoprostol) : arrêt de commercialisation prévu le 1er mars 2018 », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/22282-cytotec-misoprostol-arret-de-commercialisation-prevu-le-1er-mars-2018.html> (consulté le 29 janvier 2023).
- [36] « PROCTOLOG (trimébutine, ruscogénines) : retrait d'AMM et rappel de lots », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/21664-proctolog-trimebutine-ruscogenines-retrait-d-amm-et-rappel-de-lots.html> (consulté le 29 janvier 2023).
- [37] « Sérialisation des médicaments », *OMéDIT Bretagne*. <https://www.omeditbretagne.fr/produit-de-sante/medicaments/serialisation/> (consulté le 29 janvier 2023).
- [38] « 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf ».

- [39] « Article R5124-55 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000018087977/2012-04-30 (consulté le 29 janvier 2023).
- [40] « EUR-Lex - 121230 - EN - EUR-Lex ». <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/eu-rules-on-the-authorisation-import-and-production-of-medicines-for-humans.html> (consulté le 31 janvier 2023).
- [41] « ICH Official web site : ICH ». <https://www.ich.org/> (consulté le 31 janvier 2023).
- [42] « AMM : cas général pour les demandes de modifications d'AMM nationales - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/page/amm-cas-general-pour-les-demandes-de-modifications-damm-nationales> (consulté le 31 janvier 2023).
- [43] « Etiquetage et informations sur le médicament (spécialité pharmaceutique) - Ministère de la Santé et de la Prévention ». <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/consulter-la-reglementation-sur-les-medicaments/article/etiquetage-et-informations-sur-le-medicament-specialite-pharmaceutique> (consulté le 31 janvier 2023).
- [44] « Fiche métier – Pharmacien responsable | AFCROS ». <https://www.afcros.com/fiche-metier-pharmacien-responsable/#:~:text=Le%2FLa%20Pharmacien%20Responsable%20a,de%20la%20s%C3%A9curit%C3%A9%20du%20m%C3%A9dicament.> (consulté le 31 janvier 2023).
- [45] « Médicaments dont le stock minimal de sécurité doit être de 4 mois - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/page/medicaments-dont-le-stock-minimal-de-securite-doit-etre-de-4-mois> (consulté le 31 janvier 2023).
- [46] *Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national*. 2021.
- [47] « Article L5121-31 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397728 (consulté le 31 janvier 2023).
- [48] « Déclarer un plan de gestion des pénuries (PGP) - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/declarer-un-plan-de-gestion-des-penuries-pgp> (consulté le 31 janvier 2023).
- [49] « Actualité - Le 3 mai, l'ANSM lance Trustmed, plateforme dédiée à la déclaration des ruptures de stock des MITM - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm> (consulté le 16 janvier 2023).



- [50] « Ruptures de stock et tensions d'approvisionnement des vaccins », 1 mars 2017. https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Gestion-des-stocks-des-vaccins/Ruptures-de-stock-et-tensions-d-approvisionnement-des-vaccins#:~:text=**%20Le%20contingentement%20correspond%20%C3%A0,'en%20optimiser%20l'utilisation (consulté le 31 janvier 2023).
- [51] « Exportations et importations | Leem ». <https://www.leem.org/exportations-et-importations> (consulté le 31 janvier 2023).
- [52] « Analyse comparative des systèmes de santé - Le médicament un circuit de distribution encadré ». http://ressources.aunege.fr/nuxeo/site/esupversions/6dfeaa1a-67f2-42a9-84b6-834f79bc3f51/co/Medicament_%20bien_sante.html#:~:text=Le%20circuit%20de%20distribution%20du%20m%C3%A9dicament%20en%20France%20utilise%20essentiellement,d'%C3%AAtre%20dispens%C3%A9s%20au%20patient. (consulté le 31 janvier 2023).
- [53] L. Nouvelle, « Certaines productions de médicaments en France sont menacées par les régulations, alerte l'industrie pharmaceutique », oct. 2022, Consulté le: 31 janvier 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/certaines-productions-de-medicaments-en-france-sont-menacees-par-les-regulations-alerte-l-industrie-pharmaceutique.N2054782>
- [54] « PRODUCTION DU MÉDICAMENT : COMMENT RETROUVER UNE AUTONOMIE STRATÉGIQUE ? | Leem ». <https://www.leem.org/presse/production-du-medicament-comment-retrouver-une-autonomie-strategique> (consulté le 31 janvier 2023).
- [55] « 31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf ».
- [56] « 20230123-anism-programme-de-travail.pdf ».



Annexes

Annexe 1 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion de pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Décision du **fixant les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries en**
application de l'article R. 5124-49-5 du code de la santé publique

La Directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM),

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5111-4, L. 5121-31, L. 5121-32, R. 5124-46, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5 ;

Décide :

Article 1^{er}

Les lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique figurent en annexe à la présente décision.

Article 2

La présente décision entre en vigueur le 1^{er} septembre 2021.

Article 3

Le directeur de l'inspection est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait le



ANNEXE - Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Aux termes de l'article L. 5111-4 du code de la santé publique (CSP), « on entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ».

L'arrêté du 27 juillet 2016 paru au JORF du 2 août 2016 fixe la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

En application de l'article L. 5121-31 du CSP, les plans de gestion de pénuries (PGP) sont obligatoires pour tous les MITM. Ils sont élaborés par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les entreprises pharmaceutiques exploitantes, sous leur responsabilité et dans le respect des lignes directrices définies par décision du directeur général de l'ANSM.

Les PGP sont des outils importants pour prévenir les ruptures de stock et, le cas échéant, en réduire l'impact en termes de santé publique. En conséquence, une attention particulière doit être portée à leur qualité lors de leur élaboration puis à leur actualisation.

Les PGP doivent contenir des informations générales sur la spécialité concernée, une appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock, des moyens de maîtrise ainsi qu'un système de revue et de suivi de ces risques. Les PGP doivent également rappeler l'historique de leurs précédentes modifications et, le cas échéant, l'historique des antécédents de rupture ayant entraîné la mise en place d'actions pour la spécialité concernée.

Il sera possible, le cas échéant, de regrouper les informations relatives à plusieurs médicaments dans un même PGP, pour des raisons de cohérence et sur justification (par exemple, dosages différents mais similarité en termes d'indications ou d'impact sur la santé publique).

Le degré d'effort, de formalisation et de documentation de chaque PGP devra être proportionné au niveau de risque considéré et tenir compte notamment de la part de marché que représente la spécialité.

Informations devant figurer dans les PGP :

1. Informations générales minimales

Dénomination complète de la spécialité (nom, dosage et forme pharmaceutique) et liste des présentations commercialisées (codes CIP) :

DCI :

Code ATC :

Nom et adresse de l'exploitant :

Personne en charge du dossier :

Téléphone portable :

Adresse électronique :

Indication(s) pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable :



Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) :

Mise en jeu du pronostic vital

- à court terme OUI/NON
- à moyen terme OUI/NON

Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie

- OUI/NON

Canal de distribution en France :

Ville ou hôpital - Précisez le volume mensuel moyen de vente et la part de marché pour chaque canal de distribution.

Connaissance d'un usage hors AMM justifié

Distribution hors de France de la même spécialité par l'exploitant :

- Union européenne (UE) : OUI/NON
- Non UE : OUI/NON

2. Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock

- Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité
Référencer également le(s) site(s) de fabrication de la substance active :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini
Référencer également le(s) site(s) de fabrication et site(s) de conditionnement du produit fini :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini
Référencer également le(s) site(s) de contrôle, site(s) de libération, site(s) distributeurs/circuits :
- Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes)

Conclusion sur le profil de risque de la spécialité



3. Moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive¹)

- Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement des site(s) de stockage
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec calendrier prévisionnel)
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec calendrier prévisionnel)
- Autres mesures de prévention en place ou envisagées

4. Mesures de gestion en cas de risque de rupture de stock ou de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive²)

- Contingement (*quantitatif, qualitatif*)
- Restriction ou modification du circuit de distribution
- Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation))
- Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée
- Existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponible(s) en France
Si oui préciser lesquelles et pour quel canal de distribution.
- Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation)
Si oui préciser le nom de la spécialité, type d'AMM, spécialité identique ou non (si non, préciser les différences)
- Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) : information, modalités de gestion, mises en garde / recommandations de changement de traitement...
- Autres mesures

¹ Ces éléments doivent être adaptés à la spécialité concernée et à son niveau de risque.

² Idem.



5. Historique du PGP

- Historique, le cas échéant, des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années
- Historique des modifications du PGP

PROJET

Résumé

En France, le nombre de signalements de ruptures d'approvisionnement de médicaments a augmenté de manière considérable depuis 2008. Ces signalements concernent majoritairement les MITM, la déclaration de leurs ruptures aux autorités étant devenue obligatoire depuis 2016. Les classes impactées par ces ruptures sont nombreuses, mais les anticancéreux et les antibiotiques sont particulièrement touchés, médicaments dit « anciens » et pourtant essentiels en termes de santé publique et pour le patient.

Les risques et les conséquences de ces ruptures sont très importantes pour la santé du patient, qu'elles touchent les pharmacies d'officine ou hospitalières. Elles sont donc un enjeu de santé publique aussi bien à court qu'à long terme.

Les causes sont multifactorielles et à dimension non seulement nationale mais internationale. La chaîne d'approvisionnement possède une réelle fragilité et vulnérabilité, d'autant plus que le circuit du médicament est complexe et que les acteurs sont nombreux. Les problèmes d'approvisionnement en substances actives et la délocalisation des sites de production de médicaments en Chine et en Inde aggravent fortement les risques de pénuries.

De plus, la complexité et les contraintes réglementaires, les défauts qualité parfois nombreux ainsi que certains arrêts de commercialisation de médicaments anciens sont des causes majeures de ruptures.

Ainsi, plusieurs actions et mesures sont prises afin de lutter et de pallier ces pénuries. La mise en place obligatoire de PGP pour tous les MITM par les exploitants est un moyen efficace d'anticiper ces ruptures et d'y apporter des mesures de gestion à court terme. De plus, la relocalisation des sites de production en France et l'investissement dans les MTI seraient des leviers clés pour lutter efficacement contre ces ruptures à plus long terme.

Enfin, une gouvernance à l'échelle nationale entre tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement et une coordination européenne afin d'harmoniser la réglementation sont des axes d'amélioration majeurs.

Mots-clés : rupture d'approvisionnement, MITM, tension, réglementation, laboratoire pharmaceutique exploitant, chaîne d'approvisionnement, industrie pharmaceutique.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :