

# Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem

## SOMMAIRE

- **Etat des lieux**
  
- **Glossaire**
  
- **Des causes multiples et de dimension internationale**
  1. Une demande de médicaments en forte croissance au niveau mondial
  2. Des incidents imprévisibles sur une chaîne de production très contrôlée
  3. Des problèmes d'approvisionnement en principe actif
  4. Des normes de qualité très poussées et une flexibilité réduite
  5. Un environnement économique à mieux encadrer
  
- **La mobilisation des acteurs de la chaîne du médicament**
  1. Les mesures de suivi de l'approvisionnement (depuis 2012)
  2. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (depuis 2016)
  3. Les plans de gestion de pénurie (depuis janvier 2017)  
*Zoom sur les Plans de gestion des pénuries (PGP) :*  
*Nathalie Le Meur, Présidente du groupe de Travail « Ruptures d'approvisionnement » du Leem*
  4. Le coût de la gestion des pénuries
  5. L'outil DP-Ruptures (depuis 2013)  
*Zoom sur le DP-Rupture et ses optimisations à venir :*  
*Frédéric Bassi, Président du conseil central B-Industrie au CNOP*

- **Repères - *Un arsenal juridique consolidé***
  
- **Le plan d'action des entreprises du médicament**
  1. Définir les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) pour lesquels des obligations de sécurisation sont renforcées.
  2. Revoir les mécanismes d'appels d'offres hospitaliers pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) et les conditions économiques d'exploitation en ville.
  3. Favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des MISS.
  4. Optimiser le partage d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament et les patients.
  5. Adapter l'encadrement de la distribution en cas de tension ou rupture d'approvisionnement.
  6. Renforcer le pilotage stratégique au niveau national et favoriser l'harmonisation des pratiques réglementaires au niveau européen
  
- **Références**

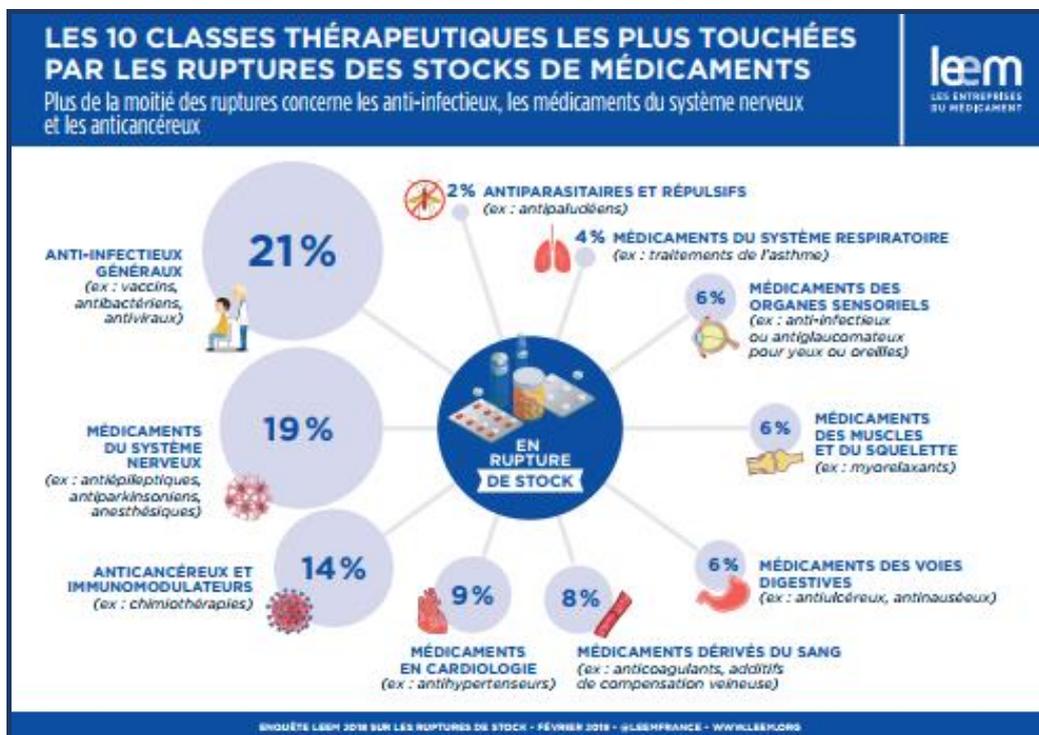
- **Des ruptures en augmentation**

Depuis 2008, les situations de ruptures de stocks et de tensions d'approvisionnement progressent de façon préoccupante en France, mais aussi aux Etats-Unis et dans d'autres pays du monde.

En France, le nombre de signalements de ruptures et/ou de tensions d'approvisionnement augmente de façon régulière. Il est passé de 44 en 2008, à 404 en 2013 et **538 en 2017** (dernier chiffre disponible, source ANSM), pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), vendus en pharmacie de ville et à l'hôpital.

*NB : ces signalements englobent à la fois les tensions qui ont été suivies d'une rupture de stock effective et celles qui ne se sont pas traduites par une indisponibilité effective du médicament.*

- **Antiinfectieux, médicaments du système nerveux et anticancéreux sont les plus touchés**



Source : enquête 2018 du Leem sur les déclarations de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stocks faites en 2017 auprès de l'ANSM

Pour ce qui concerne la forme pharmaceutique, les injectables représentent la moitié des médicaments concernés par les ruptures, ce qui s'explique par la complexité de leur processus de fabrication.

- **L'hôpital plus concerné que les pharmacies de ville**

L'hôpital est le plus touché par les conséquences de ces ruptures, du fait notamment de l'usage plus fréquent des formes injectables, mais aussi du fonctionnement actuel des appels d'offres hospitaliers. Le plus souvent, un seul fournisseur est retenu, ce qui complique la possibilité de dépannage par un autre laboratoire. Et lorsqu'un deuxième fournisseur est désigné, c'est le plus souvent en « back up », sans aucune visibilité sur le volume de médicaments qui pourrait lui être commandé. Ce fonctionnement accentue les risques de rupture.

Au contraire, à l'officine, où la substitution est souvent possible, le pourcentage des produits en rupture est stable et reste modéré : environ 2 % des codes CIP (*source : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens, DP-Ruptures (1)*).

- **La durée médiane des ruptures**

La durée médiane d'une rupture de stock en 2017 pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) était de 7,5 semaines (*source : enquête Leem 2018*).

Selon l'outil DP-ruptures (présenté dans la deuxième partie de ce dossier), la durée médiane des ruptures d'approvisionnement de médicaments à l'officine entre février 2015 et décembre 2018 était de 52 jours.

*NB : la durée médiane est plus représentative de la situation à un instant donné que la durée moyenne, qui peut être fortement influencée par certaines ruptures qui peuvent durer longtemps.*

- **Les conséquences des ruptures**

31 % des Français ont été confrontés une ou plusieurs fois à l'indisponibilité d'un médicament demandé due à une rupture de stock au cours des six derniers mois, selon une enquête réalisée par Ipsos pour le Leem en 2018 auprès d'un échantillon de 1 250 individus représentatifs de la population française. Parmi eux, les patients chroniques, qui doivent suivre des traitements au long cours, sont plus nombreux à y avoir été confrontés (47 %). Interrogés sur la question : « Et à qui en attribuez-vous la responsabilité ? », les personnes répondent, par ordre décroissant : les entreprises du médicament à 55 %, les entreprises en charge de la distribution des médicaments à 22 %, le pharmacien à 11 %, les autorités de santé à 8%, le médecin à 4 %.

Les ruptures ont un autre impact moins immédiatement visible sur la santé publique. La gestion des pénuries est en effet « chronophage et fortement consommatrice de ressources humaines et médicales pour le système de santé. 16 équivalents temps plein y sont, chaque semaine, consacrés au sein de l'AP-HP », soulignait *la Mission d'information sénatoriale qui a rendu un rapport sur les pénuries en octobre 2018 (2)*.

- **Et à l'international ?**

Les Etats-Unis ne sont pas épargnés par ces pénuries de médicaments, et ce depuis la fin des années 1990. La Food and Drug Administration (Agence du médicament américaine) a mis sur pied un plan d'actions pour lutter contre ces pénuries dès 1999. En 2012, un plan stratégique a été adopté pour prévenir et éviter les pénuries. Six ans après, le nombre de pénuries a été drastiquement réduit.

### **Le plan d'actions de la FDA et son impact en Europe**

Pour lutter contre les pénuries, la FDA a lancé en 2012 un plan stratégique. Ses grands axes sont décrits dans le rapport de l'*Académie de Pharmacie « Indisponibilités de médicaments »* (3), publié en juin 2018. La FDA a commencé par mettre en place des outils pour faciliter la notification précoce des pénuries possibles. Les notifications ont alors été multipliées par six, émanant tant des industriels que des autres acteurs de la chaîne pharmaceutique, ainsi que des établissements hospitaliers et des patients. Ce plan stratégique se décline en plusieurs volets :

- 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.

Six ans après le lancement de ce plan, les résultats sont notables avec une diminution importante des ruptures aux US depuis la mise en place du plan.

*« Il semble que la démarche de la FDA sur la flexibilité réglementaire commence à faire écho au niveau de l'Union européenne »,* souligne le même rapport. L'EMA vient en effet de lancer, en avril 2018, une consultation en ligne sur le sujet des non-conformités aux bonnes pratiques de fabrication (BPF), dans le cadre des ruptures de stock. L'objectif est de déterminer quels sont les Etats membres acceptant, ou non, le principe d'une flexibilité réglementaire qui faciliterait la libération de lots de médicaments dits essentiels, en cas de déclaration de non-conformité. Dans cette situation, la législation prévoit en effet que chaque Etat-membre décide de la gestion du risque (rappel, interdiction d'approvisionnement, suspension...). Lorsque ces actions peuvent entraîner une pénurie de médicaments critiques, l'autorité compétente de cet Etat-membre pourrait décider d'atténuer et d'accepter en partie le risque.

Autre exemple : en Espagne, en février 2018, 253 médicaments étaient en situation de pénurie.

La dimension internationale des pénuries de médicaments est donc un élément à prendre en compte, la France n'étant pas seule à devoir faire face à ce problème majeur de santé publique.

## Glossaire

**Rupture de stock** : rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications. Soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées.

**Rupture d'approvisionnement** : le médicament est fabriqué mais il n'est pas distribué dans toutes les pharmacies. C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir passé commande.

**Tension d'approvisionnement** : le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. Un risque de rupture est identifié.

**Pénurie** : indisponibilité temporaire d'un médicament résultant d'une rupture de stock d'amont et/ou d'une rupture d'approvisionnement d'aval.

**Durée médiane** : 52 jours (*Source CNOP 2018*)

## Des causes multiples et de dimension internationale

Les différentes causes industrielles de rupture (hors chaîne de distribution) ont été identifiées par le Leem en 2018, sur la base d'une enquête qui a permis d'analyser 400 signalements effectués par Les Entreprises du Médicament auprès de l'ANSM.

La 1<sup>ère</sup> cause de rupture de stock est la tension mondiale entre la demande et la capacité de production (25 %). Interviennent ensuite les fluctuations imprévues du marché (23 %), les problèmes liés à la production en elle-même (20 %), les problèmes d'approvisionnement en principes actif (15 %), les contraintes réglementaires (10 %), et les contraintes économiques (7 %).

### 1. Une demande de médicaments en forte croissance au niveau mondial

En 2017, la Chine est devenue le 2<sup>ème</sup> marché mondial du médicament (8,3 %) derrière les Etats-Unis (45 % du marché, *source : cabinet d'études IQVIA*). La croissance sur le marché chinois est très forte, estimée entre 6 et 10 % par an d'ici 2022. Le gouvernement chinois souhaite rattraper d'ici 2030 les niveaux de santé publique des pays développés. En 2009, un plan Santé y a été lancé, l'une des mesures visant à encadrer et sécuriser l'accès aux médicaments de base, avec la fixation de 307 médicaments dits « essentiels » entièrement ou en grande partie remboursés, aux tarifs négociés avec les entreprises.

La Chine lance par ailleurs de vastes campagnes de vaccination. En 2010, 100 millions d'enfants chinois ont ainsi été vaccinés contre la rougeole, avec l'objectif d'éradiquer la maladie en quelques années. Des campagnes de vaccination de très grande ampleur ont également été mises sur pied en Afrique ces dernières années. En mai 2018, la plus vaste campagne de vaccination contre le choléra, jamais menée au monde, a eu lieu en Afrique de l'Ouest, où 2 millions de personnes ont été vaccinées dans 5 pays.

Cette forte augmentation récente (2015-2017) de la demande en vaccins sur le marché mondial a été la principale cause de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stocks de vaccins. La situation s'est nettement améliorée depuis lors, grâce à la mise en place de mécanismes d'anticipation et de reporting auprès de l'ANSM, ainsi que grâce à l'augmentation des stocks constitués par les entreprises pour répondre au dynamisme de la demande.

Dans le cas des vaccins, la forte demande n'est cependant pas la seule cause. D'autres causes peuvent être identifiées tel que le temps de production particulièrement long des vaccins, la complexité croissante des normes réglementaires et l'absence d'harmonisation des calendriers vaccinaux entre les différents pays.

## 2. Des incidents imprévisibles sur une chaîne de production très contrôlée

Des défaillances techniques de l'outil de production peuvent survenir à tout moment, qu'elles soient d'origine interne (par exemple une panne du matériel) ou qu'il s'agisse d'évènements externes (par exemple climatiques).

Les entreprises pharmaceutiques n'échappent pas à la mondialisation et aux phénomènes de concentration qui y sont associés. L'augmentation du niveau technologique requis et des contraintes réglementaires applicables aux médicaments produits entraîne une spécialisation des sites par type de procédés et molécules fabriquées. Ceci explique qu'un seul site soit retenu pour la production car il est le seul à disposer de l'équipement technologique et du personnel formé. Dans ce contexte, en cas de problème sur la chaîne de production jamais évitable à 100 %, le risque de rupture est d'emblée très élevé.

Ceci est tout particulièrement vrai pour les médicaments de biotechnologie, qui font l'objet de normes de qualité, de sécurité et de RSE de plus en plus élevées :

- normes de qualité : les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont régulièrement en révision au niveau européen, pour un renforcement des exigences applicables aux fabricants. La mise en conformité aux normes réglementaires est un frein à la fluidité de l'évolution des sites industriels,
- normes environnementales : les normes limitant le rejet d'éventuelles substances toxiques dans l'air et dans l'eau sont beaucoup plus élevées en Europe que dans le reste du monde, ce qui ne favorise pas l'implantation et le maintien de sites industriels en Europe,
- normes de RSE : (responsabilité sociétale des entreprises) : relatives à la protection de l'environnement et à la sécurité du personnel, ces normes sont aussi beaucoup plus élevées en Europe.

## 3. Des problèmes d'approvisionnement en principe actif

On estime aujourd'hui qu'entre 60 % et 80 % des principes actifs sont fabriqués hors de l'Union européenne. Cette proportion était de 20 % il y a 30 ans (*source : rapport IGAS, septembre 2013*).

Pour de nombreuses molécules, on constate aujourd'hui l'existence de seulement 2 ou 3 fournisseurs dans le monde.

Dans ce contexte, toute non-conformité sur un principe actif entraîne un arrêt immédiat de la production du médicament.

Ainsi, des médicaments à base de valsartan (molécule utilisée dans l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque) ont été retirés du marché en juillet et novembre 2018, en raison de la détection de deux substances classées comme probablement cancérigènes par l'OMS, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), selon l'ANSM. Trois laboratoires chinois fabriquant le principe actif du valsartan pour le compte de 11 laboratoires ont été identifiés.

Autre exemple : au Japon, l'accident de Fukushima, qui s'est produit en mars 2011, a été responsable de l'irradiation des saumons nécessaires à la fabrication d'un médicament, le sulfate de protamine, provoquant une rupture de stock de plusieurs semaines. Fabriqué à partir de la laitance de saumon, ce médicament est utilisé pour inhiber l'action anticoagulante de l'héparine lors de certaines interventions chirurgicales.

#### **4. Des normes qualité très poussées et une flexibilité réduite**

Pour reprendre l'exemple des vaccins, leur cycle de production dure au minimum de 6 à 22 mois et peut même être plus long pour les combinaisons vaccinales les plus sophistiquées.

70 % du temps de production d'un vaccin est dédié aux contrôles qualité destinés à vérifier leur conformité à chaque étape. Selon le vaccin et le nombre d'antigènes qu'il contient, il faut parfois jusqu'à 1 200 tests individuels avant que les pharmaciens du département qualité ne puissent libérer un lot. Ainsi, sur un site de production de vaccins, 1 salarié sur 4 travaille à l'assurance et au contrôle qualité. Concernant les vaccins, des études ont montré que chaque variation réglementaire mettait 50 % de la population mondiale à risque de rupture de stock (*source : Comité Vaccins du Leem - mars 2018*).

Cet exemple des vaccins montre à quel point les produits pharmaceutiques mis sur le marché doivent, dans l'intérêt des patients, respecter l'exigence du « 0 défaut ». Le produit pharmaceutique libéré doit en effet répondre à 100 % à ses spécifications.

La flexibilité sur la chaîne de production est par ailleurs très réduite : tout changement dans les procédés de fabrication doit faire l'objet d'une déclaration auprès des autorités de contrôle.

Par ailleurs, les normes imposées sur le packaging des médicaments peuvent entraîner des retards sur les lignes de production et des tensions d'approvisionnement. C'est le cas de la sérialisation à la boîte des médicaments, qui est devenue obligatoire. Tous les lots de médicaments de prescription médicale obligatoire fabriqués à partir du 9 février 2019 ont un numéro individuel de série apposé sur la boîte. L'objectif est d'assurer la traçabilité des médicaments à la boîte et non plus seulement au lot, afin de renforcer la lutte contre les contrefaçons. Pour appliquer ce *règlement européen 2011-61\** (4), il a fallu générer des numéros individuels, fournir ces numéros au niveau des lignes de conditionnement, revoir les lignes de production pour imprimer ce numéro sur chaque boîte dans le Datamatrix.

Dans certaines usines, des arrêts de ligne de production ont été observés, créant des tensions d'approvisionnement et des retards dans la libération des lots de médicaments, qui ont cependant pu être résolus afin que les entreprises soient conformes au règlement européen mis en place depuis le 9 février 2019.

## 5. Un environnement économique à mieux encadrer

Les prix des médicaments en France sont dans 50 % des cas inférieurs au plus bas prix européen et dans 93 % des cas inférieurs au prix moyen observé dans un groupe de 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni). C'est ce qui ressort d'une étude réalisée en 2015 sur la base des données CEPS, GERS ville 2014, et des déclarations trimestrielles hospitalières.

On observe par exemple d'importantes variations de prix dans la classe des sartans (traitement de l'hypertension artérielle), selon le rapport du CEPS 2015. Pour la molécule Telmisartan, le prix moyen par unité standard est de 0,15 € en France, contre 0,37 € en Espagne ou 0,39 € en Allemagne.

Dans la classe des antibiotiques aussi, les écarts sont importants. Une ampoule d'Augmentin 1G/200 MG injectable est vendue 4,34 € en France, contre 7,67 € en Allemagne. Ces écarts de prix entraînent un développement des exportations parallèles, qui peuvent aggraver un risque de tension d'approvisionnement et provoquer une pénurie. Dans le cadre de la libre circulation des biens au sein de l'Union européenne, certains grossistes-répartiteurs « short-liners » se sont spécialisés dans le commerce entre les pays de l'Union européenne. Il est en effet autorisé d'acheter des médicaments en France et de les revendre plus cher dans les pays voisins. En 2015, le commerce parallèle européen de médicaments était estimé à 5,4 milliards d'euros (*source Leem*).

Par ailleurs, les appels d'offres hospitaliers peuvent être la cause d'une aggravation des tensions d'approvisionnement si un seul industriel est retenu à l'issue d'un appel d'offre, ce qui est souvent le cas. Et même lorsqu'un deuxième fournisseur est retenu en « back up », il est rare que le volume de médicaments à prévoir lui soit précisément indiqué à l'avance. Si le premier fournisseur se retrouve en rupture de stock, le second est alors en incapacité de produire au pied levé les quantités nécessaires.

## La mobilisation des acteurs de la chaîne du médicament

Depuis 2011, l'arsenal législatif a été considérablement renforcé en France (*cf encadré « Repères »*) afin de prévenir et gérer au mieux les pénuries de médicaments. Chaque acteur de la chaîne (fabricant, grossiste-répartiteur, pharmacien) se voit dans l'obligation d'appliquer des mesures précises afin d'en limiter l'étendue et les conséquences pour le système de santé : centres d'appel et dépannages d'urgence, renforcement des stocks pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), plan de gestion de pénurie, outil DP-Ruptures. La réponse des acteurs du médicament est multifocale.

### 1. Les mesures de suivi de l'approvisionnement (depuis 2012)

Depuis le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 (5), de nouvelles obligations s'imposent aux exploitants de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France lorsqu'est constatée une rupture potentielle d'approvisionnement.

Concrètement, ces derniers :

- ont mis en place un centre d'appel d'urgence pour permettre aux pharmaciens de les joindre à tout moment. Le DP-Ruptures mis en place par le Conseil National de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) a automatisé cette opération,
- informent l'ANSM dans les meilleurs délais en précisant les délais de survenue, les stocks disponibles, les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités de substitution,
- effectuent des contrôles réguliers de l'état de leurs stocks afin de réagir au plus vite en cas de risque de rupture,
- assurent les conditions de remplacement des médicaments défaillants, en lien avec l'ANSM,
- communiquent auprès des professionnels de santé pour éviter les initiations de traitements en rupture à de nouveaux patients.

Par ailleurs, ce décret précise les obligations de service public incombant aux grossistes-répartiteurs : ils sont tenus de disposer d'un assortiment de médicaments comportant au moins 9/10<sup>ème</sup> des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France.

## 2. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (depuis 2016)

Les MITM ont été définis dans la loi de santé 2016 (*article L. 5121-31 du code de la santé publique* (6)) comme « les médicaments dont l'indisponibilité transitoire, totale ou partielle 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 ». Cette définition très large a pour effet d'englober jusqu'à la moitié des médicaments commercialisés.

### Médicaments concernés

Suite à cette parution, chaque entreprise pharmaceutique a listé début 2017 ses MITM, à partir de deux listes officielles : la première listant les valences de vaccins concernées, la seconde les classes thérapeutiques renfermant des MITM.

La liste des MITM de chaque laboratoire n'est pas publique. Elle est transmise chaque année à l'ANSM dans l'« Etat des Etablissements pharmaceutiques ».

Voici quelques exemples de classes thérapeutiques contenant des MITM : analgésiques, anesthésiques, antiépileptiques, antipsychotiques, antidépresseurs, médicaments du diabète, antithrombotiques, antihémorragiques, antihypertenseurs, bêtabloquants, corticoïdes, antiseptiques et désinfectants, médicaments de la thyroïde, antiviraux, antibiotiques.

### Les obligations pour les MITM

Le décret 2016-993 du 20 juillet n°2016 (7) renforce considérablement l'arsenal juridique de lutte contre les ruptures d'approvisionnement.

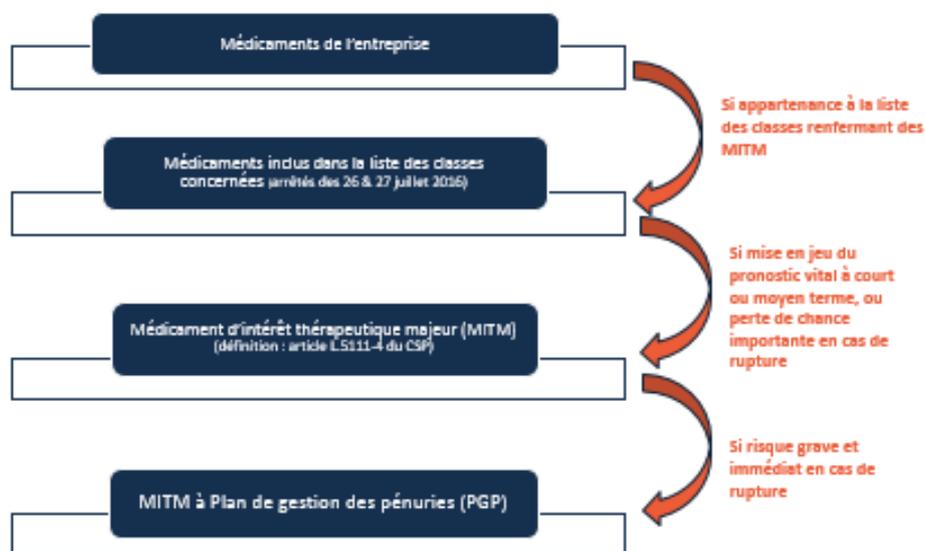
Pour ces MITM, les entreprises ont l'obligation d'assurer un approvisionnement approprié et continu du marché. Les stocks de tous ces médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée et d'un signalement précoce à l'ANSM en cas de rupture.

Le décret précise que l'exploitant doit envoyer sans délai les informations suivantes à l'ANSM : délais de survenue, stocks disponibles, délais prévisionnels de remise à disposition et identification de spécialités pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en défaut.

La liste des MITM, pour lesquels une rupture ou un risque de rupture a été signalé ou mis en évidence, est publiée sur le site de l'ANSM.

Enfin, le décret stipule qu'une partie de ces MITM doit faire l'objet d'un Plan de gestion de pénurie (PGP). Ce sont ceux dont la rupture ou le risque de rupture présente pour les patients un risque grave et immédiat. Cette liste est également communiquée annuellement à l'ANSM.

## MITM ET PGP : DÉFINITIONS ET CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ



### 3. Les plans de gestion de pénurie (depuis janvier 2017)

Les *arrêtés des 26 et 27 juillet 2016\** (8) ont fixé la liste des vaccins et classes thérapeutiques dans laquelle se trouvent les MITM.

Voici plus précisément les critères pris en compte pour lister ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur qui doivent faire l'objet d'un Plan de gestion de pénurie (PGP) : le fait qu'il existe ou non des spécialités de remplacement (génériques ou princeps), les besoins thérapeutiques pour ce médicament, la part de marché de l'industriel et d'éventuels points de fragilité sur la chaîne d'approvisionnement.

En clair, les médicaments ayant un PGP sont ceux dont le remplacement est complexe. De fait, environ la moitié des MITM déclarés font l'objet d'un plan de gestion de pénurie.

Le PGP est préparé à l'avance dans l'entreprise en prévision d'une éventuelle rupture de stock, sur la base des critères mentionnés ci-dessus. Ce document est conservé dans l'entreprise et transmis à l'ANSM sur demande.

Il contient de nombreuses informations très utiles en cas d'alerte pénurie, notamment une revue hebdomadaire des stocks et une analyse des risques liés à la production.

Le PGP est une spécificité française. Il est en place depuis début 2017. « Le ministère de la santé, l'ANSM et les acteurs du secteur ne disposent pas encore du recul suffisant pour apprécier l'efficacité des différentes mesures mises en œuvre », souligne toutefois le *rapport de la mission d'information sénatoriale* (2).

## Zoom sur les Plans de gestion de pénurie (PGP)

**Nathalie Le Meur, Présidente du groupe Rupture d'approvisionnement du Leem**

« Un PGP contient des informations sur le produit (classe thérapeutique, usage, parts de marché, nombre d'acteurs sur ce marché, canaux de distribution, etc), une identification des alternatives disponibles dans son domaine thérapeutique, les conditions de sa substitution. En résumé, tout ce qui décrit l'usage du médicament et permet de se préparer à l'impact d'une éventuelle rupture sur la prise en charge des patients. Il contient aussi une partie « analyse de risque », qui repère les éventuelles fragilités tout au long de la chaîne de production : où les fournisseurs de principe actif sont-ils localisés ? quelles sont les étapes de fabrication les plus critiques ? quelle est la durée du cycle de production ? la chaîne de fabrication est-elle fragmentée entre plusieurs sites ? quelles sont les modalités de transport ? y a-t-il des antécédents de rupture ?

Plus ces éléments sont préparés en amont et plus la réaction à une rupture, lorsqu'elle survient, est efficace. **En situation de pénurie, les différents départements impliqués au sein du laboratoire (affaires industrielles, supply chain, direction médicale, pharmacovigilance, etc...) doivent se réunir et se coordonner très vite. C'est beaucoup plus facile de le faire autour de cet outil d'aide à la décision qu'est le PGP. Le laboratoire peut ainsi mieux gérer les situations de ruptures de stock et limiter leur impact.**

Prenons l'exemple d'une rupture sur un anticancéreux : si le laboratoire a préparé un PGP en amont, il se tiendra prêt à envoyer un courrier informant les oncologues de la situation et saura comment organiser le contingentement du médicament en question, pour le réserver aux cas cliniques pour lesquels il n'y a pas d'alternative. Toutefois, quelles que soient les mesures prévues au PGP, elles ne permettront pas d'éviter toutes les ruptures. Le risque « 0 » de ruptures n'existe pas ».

## 4. Le coût de la gestion des pénuries

Ce coût a été évalué dans le *rapport de la mission d'information sénatoriale* (2).

### Pour l'hôpital

Selon un sondage conduit en 2013 auprès de pharmaciens hospitaliers européens, le temps total consacré à la gestion des ruptures d'approvisionnement est estimé à 12,8 heures par semaine : 4 heures à l'identification et à l'achat des alternatives thérapeutiques, 2,2 heures au suivi des ruptures, 2 heures aux modifications de stock, 2 heures aux discussions avec les médecins, 1,6 heure au développement de protocoles adaptés et 1 heure à l'information du personnel soignant.

## **Pour l'assurance maladie**

La CNAM n'est pas en mesure de chiffrer ce surcoût mais il est bien réel. La gestion des pénuries implique en effet de recourir à des traitements de substitution plus onéreux ainsi que, dans certains cas, à l'importation de médicaments, dans des conditions financières nettement moins avantageuses que celles négociées avec le laboratoire initialement retenu.

## **Pour Les Entreprises du Médicament**

Les industriels subissent eux aussi les pénuries. Le rapport de la mission sénatoriale (2) cite ainsi les tâches qui en découlent pour les laboratoires : « la mise en place et la gestion des actions de contingentement, l'envoi de notifications à l'ANSM et la réponse aux échanges ultérieurs, la rédaction de documents d'information médicale et la communication envers les professionnels de santé mobilisent également un temps considérable, de même que la réponse aux pharmaciens se trouvant dans l'impossibilité de s'approvisionner ».

Le rapport pointe enfin le coût de ces actions, lié aux opérations d'information en direction des professionnels de santé, ou encore aux dépannages effectués en cas d'urgence. Il faut y ajouter le coût, plus aisément identifiable, de l'activation de la clause « d'achat pour compte \* » dans le cadre des marchés hospitaliers, extrêmement coûteuse pour les laboratoires défaillants. En 2011, l'AP-HP a estimé ce surcoût total pour les laboratoires défaillants à 1 302 007 €.

## **5. L'outil DP-Ruptures (depuis 2013)**

Expérimenté depuis mars 2013, à l'initiative du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) (1), cet outil a pour objectif de fluidifier la transmission d'informations entre les acteurs du circuit du médicament et d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement.

Il est en cours de généralisation dans les pharmacies et le nombre de laboratoires y participant est lui aussi en augmentation.

\* **Clause d'achat pour compte** : clause contractuelle stipulant que si un médicament est en rupture, c'est au fournisseur ayant remporté le marché de fournir les quantités demandées, même s'il les paye plus cher en s'approvisionnant auprès d'un autre fournisseur.

## **Zoom sur le DP-ruptures et ses optimisations à venir**

### **Frédéric Bassi, Président du conseil central B-Industrie au CNOP**

*« Aujourd'hui, 15 000 officines environ sont connectées au DP-Ruptures. Tous les médicaments qui font l'objet d'une alerte-rupture sont notifiés dans le système et les industriels, qui y participent, reçoivent l'information en temps réel. Aujourd'hui, 70 laboratoires exploitants commercialisant environ 85 % des médicaments reçoivent l'alerte quand une référence est en rupture dans une officine pendant plus de 72 heures. Cela permet une meilleure circulation de l'information entre les acteurs pharmaceutiques : le laboratoire a la capacité de traiter l'information en temps réel et peut envoyer en retour un message aux officinaux concernés par l'alerte.*

*L'objectif d'une participation de la quasi-totalité des laboratoires et des officines est à portée de main. On estime que si les 150 premiers laboratoires (sur un total de 240 laboratoires exploitants) participaient au dispositif, cela représenterait la quasi-totalité des médicaments commercialisés. D'ici un an, nous espérons que la totalité des officines sera connectée au DP-Ruptures. Cela dépend de la mise à jour des logiciels, qui intègrent progressivement cette fonctionnalité.*

*Par ailleurs, nous souhaitons plusieurs optimisations du DP-Ruptures, afin que :*

- *les pharmacies à usage intérieur (PUI) soient toutes reliées. Cela passera par le web car les logiciels utilisés dans les différents hôpitaux sont très hétérogènes,*
- *la classification des médicaments (particulièrement MITM et MITM avec PGP) soit mise à disposition des grossistes-répartiteurs. En cas d'alerte-rupture, les grossistes pourront prendre en temps réel la décision de stopper les exportations,*
- *le DP-Ruptures puisse servir d'outil pour demander automatiquement des dépannages au laboratoire, sans repasser par un appel téléphonique, afin de sécuriser la procédure et de gagner du temps,*
- *des indicateurs visualisant les seuils d'alerte par produits ou régions soient disponibles pour chaque exploitant. »*

## Repères

### Un arsenal juridique consolidé

**La loi du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire prévoit :**

- que l'exploitant doit **prévenir l'ANSM un an à l'avance** en cas de suspension ou arrêt de commercialisation d'un médicament utilisé dans une pathologie grave et sans alternative,
- des **obligations de service public pour les grossistes-répartiteurs**, qui sont tenus d'assurer l'approvisionnement continu du marché national, dont un système d'astreinte,
- des **sanctions financières décidées par l'ANSM** en cas de manquements aux obligations de signalement des ruptures ou de mise en œuvre des plans de gestion des pénuries.

**Le décret du 28 septembre 2012<sup>46(\*)</sup>** identifie la rupture d'approvisionnement « *comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures* ».

**L'article 151 de la loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016** définit ce qu'est un « Médicament d'intérêt thérapeutique majeur » (MITM) et oblige les exploitants à la mise en place de Plans de gestion de pénuries (PGP).

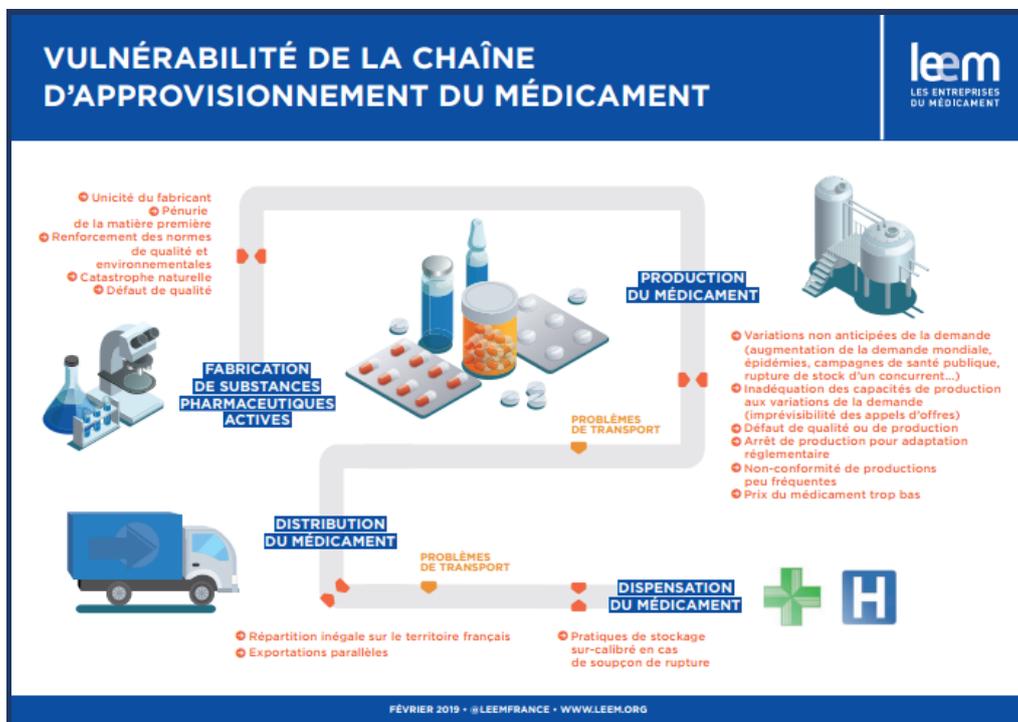
**Le décret du 20 juillet 2016** relatif aux mesures de lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments **définit les critères d'identification des MITM.**

**Les arrêtés des 26 et 27 juillet 2016** fixent la liste des vaccins et des classes thérapeutiques dans lesquelles se trouvent les MITM.

## Le plan d'action des entreprises du médicament

Constatant l'augmentation des pénuries de médicaments, un groupe de parlementaires du Sénat a souhaité la création d'une mission d'information sénatoriale visant à identifier les raisons de ce phénomène et à formuler des propositions permettant de prévenir et mieux gérer ces situations.

Le rapport d'information n° 737 de Jean-Pierre Decool, sénateur du Nord, a été rendu public en octobre 2018 (2). Il souligne les points de vulnérabilité de l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement.



Avant la parution du rapport de la mission d'information sénatoriale, auquel le Leem a contribué lors de son audition en juillet 2018, le Leem a initié un travail approfondi sur les ruptures, et en a fait une mesure du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS 2018). L'organisation professionnelle a élaboré un plan d'actions partagé avec l'ensemble des industriels qui concerne l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament, basés sur six axes principaux.

## PLAN D' ACTIONS

- 1) Définir les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) pour lesquels des obligations de sécurisation sont renforcées.
- 2) Revoir les mécanismes d'appels d'offres hospitaliers pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) et les conditions économiques d'exploitation en ville.
- 3) Favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des MISS.
- 4) Optimiser le partage d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament et les patients.
- 5) Adapter l'encadrement de la distribution en cas de tension ou rupture d'approvisionnement.
- 6) Renforcer le pilotage stratégique au niveau national et favoriser l'harmonisation des pratiques réglementaires au niveau européen

### 1. Définir les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) pour lesquels des obligations de sécurisation sont renforcées

Le Leem propose de définir un ensemble de médicaments, les **MISS (médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique)**, dont la liste est établie au regard de critères précis en termes de besoin médical et de risque patient en cas de rupture, assortis de critères portant sur la capacité du médicament à approvisionner le marché français. Cette liste serait plus resserrée que celle des MITM qui englobe actuellement près de la moitié des médicaments.

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.

**Pour ces MISS, le Leem préconise la mise en place de PGP renforcés, qui pourraient prévoir notamment :**

- un **stock de sécurité** mobilisable, disponible en France ou en Europe, avec répartition des quantités disponibles de médicaments en fonction des parts de marché,
- un **partage plus précoce des informations** concernant le suivi des stocks, sous l'égide des autorités de santé,
- une **identification systématique des fournisseurs** tout au long de la chaîne de production, en particulier pour les substances actives
- des **protocoles de remplacement** identifiés avec la contribution des sociétés savantes.

## **2. Revoir les mécanismes d'appels d'offres hospitaliers pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) et les conditions économiques d'exploitation en ville**

Afin de favoriser le maintien de la disponibilité des médicaments indispensables, le Leem préconise :

- **une modification des modalités d'appels d'offres hospitaliers**

Au travers des mesures suivantes : obligation d'appels d'offres multi-attributaires pour les MISS ; précision des volumes à fournir par chacun des fournisseurs, à plus ou moins 20 % ; visibilité renforcée sur les calendriers de livraisons ; encouragement des appels d'offres régionaux.

- **une révision des prix des médicaments en ville**

Le Leem est favorable à l'introduction dans l'accord-cadre avec le CEPS d'une disposition prévoyant la révision des tarifs des médicaments dont le prix est trop bas ou ne peut continuer à baisser en-deçà d'un niveau exposant à un risque de rupture, notamment au regard d'un différentiel de prix significatif avec les pays voisins européens.

## **3. Favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des MISS**

Afin d'assurer l'indépendance sanitaire de l'Europe, le Leem est favorable aux actions suivantes :

- **Établir une cartographie des sites de production des matières premières et médicaments MISS** par les entreprises pharmaceutiques, en lien avec l'ANSM, afin d'identifier les sites ou les lignes de production pour lesquels l'implantation ou le maintien en France ou en Europe sont stratégiques et doivent être encouragés,
- **Identifier des mesures fiscales pour le maintien ou la relocalisation des sites de production.**

#### 4. Optimiser le partage d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament et les patients

Pour fluidifier la circulation de l'information et rétablir la confiance entre les acteurs, le Leem recommande :

- **un partage précoce d'information** entre pharmaciens responsables sous l'égide de l'ANSM, dans le cadre d'une cellule de pilotage,
- **la création d'une base d'informations centralisée sur la répartition des stocks des MISS** : sous l'égide de l'ANSM, cette base serait renseignée par tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique et concernerait l'état des stocks et les plans d'approvisionnement,
- **une optimisation de la communication avec les acteurs externes**, notamment auprès des professionnels de santé et des patients.

#### 5. Adapter l'encadrement de la distribution en cas de tension ou rupture d'approvisionnement

Cet objectif se décline à travers :

- **une optimisation de la gestion des commandes et des pratiques de distribution entre fabricants et distributeurs** en sortie de rupture, en concertation avec l'ANSM,
- **l'optimisation de l'usage du DP-Ruptures**,
- **la mise en place de mesures préventives pour limiter le risque d'exportation parallèle** (audits de l'ANSM à partir des données de la base sérialisation, information précoce des distributeurs en cas de tension/rupture pour la mise en œuvre d'un arrêt des exportations par les short-liners...)

#### 6. Renforcer le pilotage stratégique au niveau national et favoriser l'harmonisation des pratiques réglementaires au niveau européen

Compte-tenu du caractère stratégique de la disponibilité des médicaments pour la santé publique, le Leem préconise, dans la lignée des propositions sénatoriales :

- **une supervision interministérielle de ce dossier**, impliquant les ministères concernés,
- **une harmonisation des pratiques France-Europe**, au travers d'une harmonisation des définitions et du monitoring des ruptures,

- **des simplifications et adaptations réglementaires** pour raccourcir les délais administratifs d'enregistrement en cas de tension,
- **une harmonisation des mentions figurant sur les conditionnements** primaires pour favoriser le développement de conditionnements multi-pays,
- **une extension des obligations d'information** des bases de données européennes aux fabricants de substances actives hors Union européenne qui fournissent l'UE. Cela passera par l'enregistrement à l'agence européenne des médicaments (EMA) de tous les fournisseurs de matières premières actives désirant commercialiser ou arrêter de commercialiser en Europe.

## Références

*Dans le dossier, toutes les références en italique suivies d'un numéro entre parenthèse sont listées ci-dessous :*

(1)<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>

(2)[http://www.senat.fr/commission/missions/penurie de medicaments et de vaccins/index.html](http://www.senat.fr/commission/missions/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins/index.html)

(3)[https://www.acadpharm.org/dos\\_public/2018\\_06\\_20\\_AnP\\_RAPPORT\\_INDISPONIBILITE\\_MED\\_VF1.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf)

(4) <https://www.france-mvo.fr/directive-et-reglement/>

(5)<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2012/9/28/AFSP1232111D/jo/texte>

(6)<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000031920888&dateTexte=&categorieLien=cid>

(7) <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/7/20/AFSP1605997D/jo/texte>

(8)<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032958446&categorieLien=id>

<http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/arrete-du-27-juillet-2016-fixant-la-liste-des-classes-therapeutiques-contenant-des-medicaments-dinteret-therapeutique-majeur-mentionnes-a-larticle-l-5121-31-du-code-de-la-sante-publique/>