

« Le point sur les tensions d’approvisionnement en médicaments liées à la pandémie de coronavirus »

Document disponible sur leem.org

9 avril 2020

Ce document sera complété et actualisé en fonction de l’évolution de la situation.

En bref

- Les entreprises du médicament font tout ce qui est en leur pouvoir pour approvisionner les hôpitaux.
- Les sites de production fonctionnent en flux très tendu pour garantir la continuité d’approvisionnement des médicaments indispensables pour les patients français, atteints du Covid-19 ou d’autres maladies chroniques graves.
- Les tensions d’approvisionnement ne sont pas un problème franco-français. Lorsque tous les pays recherchent les mêmes produits, au même moment, les capacités de production sont mises en très forte tension en France, comme ailleurs.
- Pour faire face à la pandémie et à l’augmentation soudaine des produits indispensables aux services de réanimation et aux traitements des maladies infectieuses, les entreprises du médicament ont pris un certain nombre de dispositions pour sécuriser la production et l’approvisionnement des médicaments d’intérêt thérapeutique majeur, notamment :
 - Contingentement des commandes pour réguler les flux et assurer une bonne répartition des médicaments sur l’ensemble du territoire en fonction de la propagation de l’épidémie ;
 - Mobilisation des stocks internationaux des grands groupes pharmaceutiques ;
 - Sur certains sites de production, des collaborateurs sont venus renforcer les équipes sur place ou tombées malades pour faire en sorte de maintenir l’activité ;
 - Identification d’alternatives thérapeutiques quand cela est possible.

Questions générales

Pénuries de médicaments liées au coronavirus : quel est l'état général de la situation en France aujourd'hui ?

- Plusieurs médicaments sont signalés en tension d'approvisionnement auprès de l'ANSM en raison de la pandémie mondiale de coronavirus.
- La situation actuelle est particulièrement complexe et évolutive compte tenu de la demande exponentielle en médicaments à l'hôpital en France et au niveau mondial.
- Comme l'a indiqué le Premier ministre, Edouard Philippe, le 31 mars 2020 : « *aucune industrie ne peut résister à une augmentation de la demande de médicaments de 2 000 % dans le monde. C'est un combat collectif que nous allons mener* ».
- Ce n'est pas un problème franco-français. Lorsque tous les pays recherchent les mêmes produits, au même moment, les capacités de production sont mises en tension en France, comme ailleurs.
- Nous suivons cette situation en permanence avec la plus grande vigilance, en lien permanent avec les autorités de santé.
- Nos entreprises et leurs 100 000 collaborateurs – dont 43 000 sur les sites de production - mettent tout en œuvre pour assurer la continuité d'activité et éviter le manque de médicaments indispensables aux soins dans les hôpitaux et à la ville.
- Par ailleurs, le Premier ministre a annoncé le 31 mars 2020 la mise en place d'un plan national pour l'approvisionnement de médicaments. Ce plan vise à instaurer un approvisionnement national. Les stocks ainsi constitués seront ensuite répartis en fonction des besoins dans les régions.

Quels sont les médicaments en tension dans les hôpitaux ?

- Il y a des tensions sur les stocks de produits utilisés pour la prise en charge des patients atteints du Covid-19, et surtout sur les médicaments utilisés en réanimation : anesthésiques, curares, morphiniques, stimulants cardiaques, antibiotiques injectables. Pour le moment, les stocks disponibles sont suffisants et sous étroite surveillance pour assurer les besoins vitaux mais la situation évolue de jour en jour.
- Il est envisagé par l'Etat, la mise en place d'une gestion centralisée de l'approvisionnement en médicaments des établissements de santé pour optimiser la répartition des stocks disponibles, du fait de la très forte augmentation du nombre de malades traités en réanimation.

Quelles sont vos solutions pour éviter les pénuries et ruptures ?

- L'épidémie de coronavirus impacte la consommation de médicaments qui augmente de manière exponentielle dans les services de réanimation du monde entier :
 - La consommation de médicaments d'anesthésie-réanimation dans les hôpitaux français a été multipliée de 3 à 90 selon les médicaments en quelques semaines.

- La consommation de curare a été multipliée par 100 au cours de la dernière semaine de mars 2020 par rapport à la consommation hebdomadaire en temps normal. L'azithromycine (antibiotique) par 30, l'hydroxychloroquine (antipaludéen) par 90.
- De leurs côtés, le Premier ministre et le ministre de la Santé ont annoncé le 31 mars leur souhait d'actionner plusieurs leviers :
 - Priorisation régionale par les ARS des médicaments indispensables dans la période.
 - Renforcement des approvisionnements par une diversification des sources d'approvisionnement accrue en lien avec l'ANSM.
 - Régulation des stocks présents partout sur le territoire, comme sur le modèle des respirateurs, et répartition en fonction des besoins régionaux.
 - Identification, avec les soignants et les sociétés savantes, des alternatives pour certains médicaments, s'ils venaient à manquer demain, et optimisation de l'utilisation des médicaments habituellement utilisés en réanimation.
- Enfin, le Premier ministre a annoncé la constitution d'un stock national stratégique, issu de commandes massives, destiné à organiser une gestion rigoureuse, régionalisée, en fonction des besoins exprimés par les établissements de santé et les médecins libéraux.

Plusieurs associations de soignants, patients et juristes ont demandé au Conseil d'Etat de "contraindre" le gouvernement à réquisitionner les usines permettant de fabriquer les masques, tests et médicaments nécessaires à la lutte contre l'épidémie de coronavirus. Que leur répondez-vous ?

- La réorientation de certaines lignes de production à court terme n'est pas envisageable.
- D'un point de vue technique, il est souvent impossible de réquisitionner un atelier qui fabrique le produit A pour fabriquer à la place le produit B, et ce pour plusieurs raisons :
 1. Chaque médicament a un procédé de fabrication unique, avec des équipements spécifiques.
 2. Un transfert de production est irréalisable en moins de 6 mois pour un médicament classique (produit chimique, sans technicité particulière et avec peu d'étapes de fabrication). Le transfert de production est un processus coûteux, long et qui nécessite des moyens humains et techniques conséquents. Il faut « redévelopper » le procédé de production, afin qu'avec les équipements du produit A on parvienne à fabriquer correctement le produit B. Il faut ensuite expérimenter les paramètres de chaque machine de manière à garantir la production du produit B dans les spécifications requises (comprimé d'un bon poids, d'une bonne teneur en principe actif, etc...). En parallèle, il y a un référentiel qualité à créer (procédures de production, dossier de lot, dossier d'analyse...), des équipements supplémentaires à acquérir, des opérateurs à former... => Ainsi, le délai de fabrication pour des ampoules de curare, indispensables dans les services de réanimation, est d'un mois et demi à deux mois en incluant tous les contrôles qualité, pour une entreprise qui en produit déjà.
- Réquisitionner les stocks existants ou les moyens de production de médicaments et de matériel médical pourrait aggraver la situation en augmentant les pénuries :
 1. Il existe en effet une interdépendance des pays au niveau de leurs approvisionnements en médicaments.

2. Réquisitionner dans l'urgence un site A produisant pour un laboratoire X, risquerait d'avoir des répercussions sur d'autres sites dans le monde et de créer en retour des pénuries sur d'autres molécules si chaque pays d'Europe et dans le monde se met à réquisitionner son appareil de production.
 3. La France ne peut satisfaire à elle-seule ses besoins en médicaments, elle est dépendante de la production de médicaments dans des pays tiers. Que se passerait-il si tous les autres pays se mettaient à réquisitionner leur outil de production ?
- Nos sites de production fonctionnent déjà en flux très tendu pour garantir la continuité d'approvisionnement des médicaments indispensables pour les patients français, en particulier les malades chroniques graves qui nécessitent de continuer à se soigner.

Que font les entreprises du médicament pour éviter les pénuries de médicaments ?

- Les entreprises font tout ce qui est en leur pouvoir pour approvisionner les hôpitaux.
 - Malgré les mesures de confinement mises en place, l'activité se poursuit sur les sites de production où nos 43 000 collaborateurs, dans le respect des règles de sécurité sanitaire, œuvrent chaque jour pour assurer à tous les patients, à l'hôpital et en ville, la continuité d'accès aux médicaments qui leur sont indispensables.
 - Pour faire face à la crise du Covid-19 et à l'augmentation soudaine de la demande mondiale, notamment en produits indispensables aux services de réanimation et aux traitements de maladies infectieuses, les entreprises du médicament ont pris un certain nombre de dispositions pour sécuriser la production et l'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur :
1. En étroite collaboration avec l'ANSM, elles surveillent en permanence la situation, particulièrement évolutive, et échangent quotidiennement avec les autorités de santé pour leur donner de la visibilité sur l'état des stocks et leurs capacités d'approvisionnement. Les pharmaciens responsables des entreprises du médicament sont en contact quotidien avec l'ANSM.
 2. Les entreprises envisagent toutes les pistes possibles pour assurer l'approvisionnement en médicaments :
 - Contingement des commandes pour réguler les flux et assurer une bonne répartition des médicaments sur l'ensemble du territoire en fonction de la propagation de l'épidémie.
 - Mobilisation de stocks internationaux pour les grands groupes...mais dans un contexte de rareté au niveau mondial et avec des pays qui contingentent leurs exportations de médicaments.
 - Sur certains sites de production, des collaborateurs sont venus renforcer les équipes sur place ou tombées malades pour faire en sorte de maintenir l'activité.
 - Approvisionnement en masques de protection nécessaires à la production des médicaments pour respecter les normes de qualité et de sécurité.
 - Par ailleurs, pour désengorger les hôpitaux, réorientation, en concertation avec les professionnels de santé, des patients en chimiothérapies vers des thérapies orales afin de leur éviter de se rendre à l'hôpital.

Impact Covid-19 sur la production

Quel est l'impact des mesures de confinement sur la production ? Pouvez-vous chiffrer cette perte d'activité ?

- Il est impossible de chiffrer précisément la perte d'activité pour le secteur.
- Certains sites ont perdu une partie de leur activité, du fait du confinement ou de la maladie des personnels.
- Ils doivent faire face à un absentéisme accru lié principalement aux problématiques de gardes d'enfants.
- D'autres sites, qui fabriquent en 3X8, 7J/7 du fait des besoins prioritaires en traitements du Covid19, se sont organisés pour maintenir voire augmenter leur activité.
- Pour pouvoir garantir une continuité d'approvisionnement et augmenter les capacités de production, les entreprises du médicament attendent que le secteur soit reconnu par décret comme un secteur particulièrement nécessaires à la sécurité de la Nation et à la continuité de la vie économique et sociale. Cette reconnaissance attendue leur permettra de bénéficier des dérogations aux durées maximales et hebdomadaires telles que prévues par l'ordonnance du 25 mars dernier.

Quel est l'impact du confinement sur la disponibilité des autres médicaments (hors traitement du coronavirus) ?

- Les entreprises continuent à répondre à leurs obligations d'approvisionnement approprié et continu du marché. Elles assurent la continuité de la production la plus adéquate possible pour y parvenir.
- Les entreprises ont mis en place des plans de continuité d'activité et ont parfois dû adapter leur production pour assurer de façon prioritaire la mise à disposition de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

Les solutions pour assurer la continuité d'approvisionnement

Quelles sont les mesures prises pour assurer la continuité d'approvisionnement en médicaments indispensables pour le traitement du Coronavirus ?

- Toutes les solutions sont envisageables :
 - Ne pas gaspiller. Mettre en place des guides lines pour économiser les produits. Ne pas surdoser. La SFAR (société savante d'anesthésie et de réanimation) a émis des recommandations.
 - Identifier d'éventuelles réserves non utilisées par certains hôpitaux, alors qu'il y a des besoins non couverts dans d'autres établissements.

- Identifier les alternatives thérapeutiques quand cela est possible.
- Prévoir des importations, dans toutes les situations où cela est possible, y compris de médicaments non prévus initialement pour le territoire français.
- Recourir aux médicaments vétérinaires en adaptant la formulation sous le contrôle des autorités sanitaires.
- Il n'y a pas une solution mais des solutions dans une approche très pragmatique sur lesquelles les entreprises sont quotidiennement mobilisées.

N'étiez-vous pas tenus par la loi de constituer des « stock de sécurité » ?

- Dans le cadre de leurs plans de gestion de pénuries, les entreprises constituent déjà des stocks de sécurité, de manière à faire face à l'augmentation éventuelle des besoins et éviter les risques de pénuries.
- Les obligations en matière de stocks de sécurité ont été renforcées par la LFSS pour 2020 : les entreprises auront désormais l'obligation de constituer des stocks de sécurité pour l'ensemble de leurs produits. La durée de ces stocks, qui variera selon les produits concernés, doit être fixée par un décret à venir.
- Les entreprises se conforment à la législation. Les entreprises ont déjà des stocks de sécurité pour les médicaments qu'elles fabriquent mais le contexte de la pandémie apporte une forte tension sur ces stocks au niveau mondial.

Avez-vous suffisamment constitué de stocks de sécurité ?

- Des stocks de sécurité sont réalisés pour tous les médicaments, mais sans proportion avec le niveau du besoin exprimé lors de cette épidémie de Coronavirus.
- Aucune entreprise n'avait prévu de multiplier par 100 ou 1 000 voire 2 000 le niveau des commandes de certains médicaments !

Comment collaborez-vous avec les autorités de santé ? Quelles directives avez-vous de la part des ministères de la Santé, de l'Economie (constitution de stocks, informations en temps réel sur les ruptures d'approvisionnement, commandes publiques de médicaments vitaux...) ?

- Le Leem est en contact permanent avec les autorités de santé et a transmis à leur demande un ensemble d'informations recueillies auprès des entreprises sur l'origine des matières premières et des risques associés à la période de quarantaine des sites de production partout dans le monde.
- Les représentants des industries de santé, dont le Leem, ont participé le 18 et le 27 mars à un point de situation téléphonique avec Agnès Pannier-Runacher, secrétaire d'État auprès du ministre de l'Économie et des Finances. Par ailleurs, des points très réguliers sont organisés avec les autorités de santé (DGS, ANSM...)
- Frédéric Collet, président du Leem, a rappelé que nos entreprises avaient une responsabilité singulière dans la crise, au travers de leurs missions : assurer l'approvisionnement des médicaments, assurer le développement de solutions thérapeutiques pour lutter contre le Covid-

19, maintenir l'activité de fabrication dans les sites en France (assurer la présence des personnels et leur équipement de protection), et enfin garantir le bon usage du médicament.

- Il a fait part du besoin de soutien et de communication de la part de l'État, pour que les usines continuent de tourner avec du personnel engagé.
 - Les tensions d'approvisionnement à court terme ont été déclarées à l'ANSM et des mesures sont actuellement déployées en concertation avec les autorités pour assurer la continuité de l'approvisionnement à court ou moyen terme.
-
- Les entreprises surveillent en permanence leurs filières d'approvisionnement et se mobilisent sur l'identification des risques et les mesures à mettre en œuvre pour sécuriser l'approvisionnement du territoire français.

Existe-t-il en France un groupe de travail entièrement dédié aux pénuries réunissant les autorités publiques, les autorités sanitaires et les entreprises du médicament ?

- Oui, le ministère a créé depuis septembre 2019 un comité de pilotage dédié aux ruptures, constitué de l'ensemble des parties prenantes (professionnels de santé, associations, autorités, entreprises de fabrication et de distribution).
- Dans le contexte du covid-19, de nombreuses réunions sont organisées entre les entreprises représentées et les autorités compétentes.

Existe-t-il en France un observatoire des pénuries de médicaments ?

- L'observatoire est assuré par l'ANSM, qui effectue le suivi rapproché collectif de l'ensemble des tensions ou pénuries de médicaments. Ces données ne sont pas rendues publiques.

Quelles sont les propositions du Leem pour lutter contre les pénuries de médicaments ?

- Le Leem a initié un travail approfondi sur les ruptures dès 2018, et en a fait une mesure du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS 2018). Il a par ailleurs élaboré un plan d'actions partagé avec l'ensemble des industriels, pour réduire les ruptures d'approvisionnement des médicaments les plus indispensables pour les patients. Ce plan s'articule autour de 6 axes opérationnels :
 1. Renforcer les obligations de sécurisation pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) ;
 2. Revoir les mécanismes d'appels d'offres hospitaliers pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) et revoir les conditions économiques d'exploitation en ville ;
 3. Favoriser la localisation en Europe des sites de production de matières premières actives et des médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (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.

Relocalisation

Comment envisagez-vous la relocalisation en France et en Europe de vos usines de principes actifs ? A quelle échéance ?

- La relocalisation des principes actifs est l'une des solutions à envisager pour assurer l'indépendance sanitaire et stratégique de l'Europe en médicaments, mais il est impossible de relocaliser l'ensemble des sites de production.
- Il faut prioriser les efforts sur les médicaments les plus indispensables, comme le Leem l'a préconisé dans son plan d'action dès février 2019 (<https://www.leem.org/presse/penuries-de-medicaments-le-leem-presente-son-plan-dactions-en-6-axes-pour-prevenir-et-mieux>).
- Plusieurs années sont nécessaires pour mener à bien un tel processus, au vu des délais nécessaires pour planifier et réaliser industriellement un transfert de production, vérifier la stabilité des médicaments produits sur le nouveau site, et obtenir l'autorisation du transfert par les autorités de tutelle.

Avez-vous établi la liste des médicaments/spécialités dont tout ou partie de la fabrication est dépendante de pays situés hors d'Europe, en particulier en Chine ? Combien de médicaments sont concernés ? Quel type ?

- La mise à jour et la communication de ces informations est sous contrôle de l'ANSM et de la DGS.
- Par ailleurs, la majorité des spécialités ne dépend pas exclusivement de la Chine, et des solutions de back up existent déjà ou ont déjà été identifiées.

Avez-vous établi une liste de médicaments/spécialités dont la production devrait être prioritairement rapatriée en France ?

- Il est de la responsabilité de chaque entreprise d'identifier la liste des médicaments pour lesquels il devient nécessaire d'assurer une indépendance sanitaire.

- Il n'est pas prévu de constituer une telle liste à titre collectif.
- Le sujet sera très probablement instruit par les pouvoirs publics avec les industriels après la crise du Covid19.

Impact sur les prix

La tension sur les matières premières fabriquées en-dehors de France peut-elle augmenter les tarifs de certains médicaments ?

- Il est possible, dans ce contexte, que l'on assiste à des augmentations du prix de certaines matières premières.
- Ces augmentations, si elles se produisaient, enchériraient « mécaniquement » le coût de revient des médicaments concernés.

Cette augmentation peut-elle se répercuter sur le prix des médicaments français ?

- En France, le prix des médicaments vendus en officines ou ceux des médicaments innovants utilisés à l'hôpital est fixé par l'Etat.
- La plupart des médicaments utilisés en réanimation dans le cadre de l'épidémie de COVID-19 sont des produits matures, peu onéreux, dont les prix sont négociés dans le cadre d'appels d'offre avec les établissements hospitaliers.
- L'approvisionnement en médicaments indispensables pour répondre aux besoins des soignants est la première préoccupation des laboratoires pharmaceutiques, au-delà de toute considération de prix.

Les chiffres de la production de médicaments en France

- 271 sites de production en France
- 32 sites de bioproduction en France
- 80 % de la production française est concentrée sur des médicaments chimiques
- La famille des métiers de la production compte **42 718 salariés**, soit 43 % des effectifs de l'industrie pharmaceutique
- 22 % des médicaments remboursés sont produits en France
- 50 % des médicaments non remboursés sont produits en France
- 30 % des génériques sont produits en France
- 27 % des vaccins sont produits en France
- 17 % des principaux médicaments à l'hôpital sont produits en France
- 3 % des anticorps monoclonaux sont produits en France