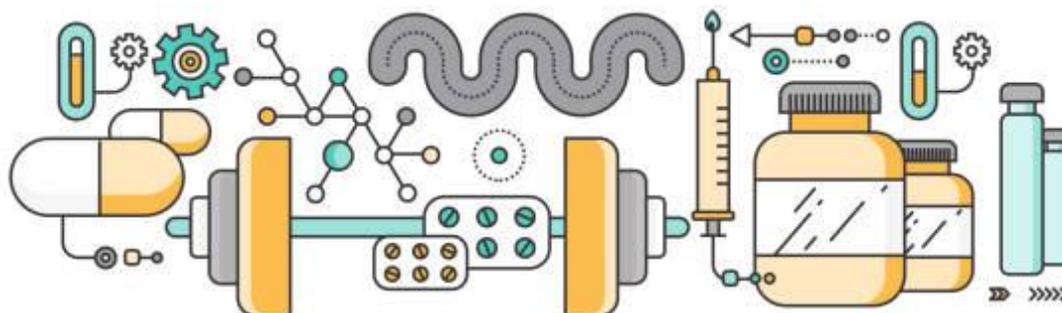


Tensions et risque de ruptures des médicaments L'urgence de la sécurisation des approvisionnements



Contacts Presse Leem :

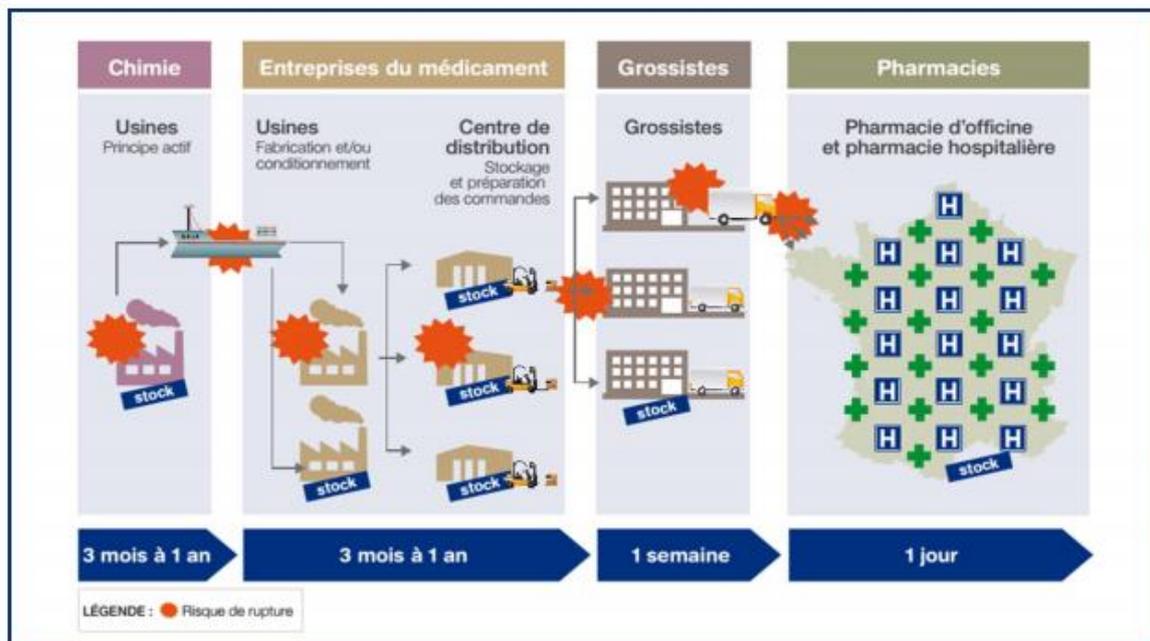
Stéphanie BOU - Tél : 01 45 03 88 38 - 06 60 46 23 08 - email : sbou@leem.org

Virginie PAUTRE - Tél : 01 45 03 88 87 – 06 31 86 82 70 - email : vpautre@leem.org

Alice ROZNOWIEZ - Tél : 01 45 03 88 52 – 06 08 97 50 49 - email : aroznowiez@leem.org

La lutte contre les ruptures d'approvisionnement, un enjeu de santé publique

Production des matières premières, du principe actif, conditionnement, grossistes, officines ou pharmacies hospitalières... le chemin parcouru afin de pouvoir proposer le traitement au patient est complexe et parsemé d'embûches.



Les tensions et ruptures d'approvisionnement de médicaments sont un enjeu de santé publique et une préoccupation majeure des entreprises du médicament. Chaque patient qui se rend en pharmacie doit pouvoir avoir accès aux médicaments dont il a besoin sans délais. La priorité absolue des entreprises du médicament consiste à mettre à la disposition des patients leur traitement en toute sécurité dans les meilleurs délais. Les ruptures de stocks sont non seulement préjudiciables pour les patients, mais elles sont également coûteuses, mobilisent les équipes, obligent à trouver des solutions de dépannage compliquées. Quel que soit le point de vue porté sur ces tensions ou ruptures, l'objectif est le même : les éviter autant que possible.

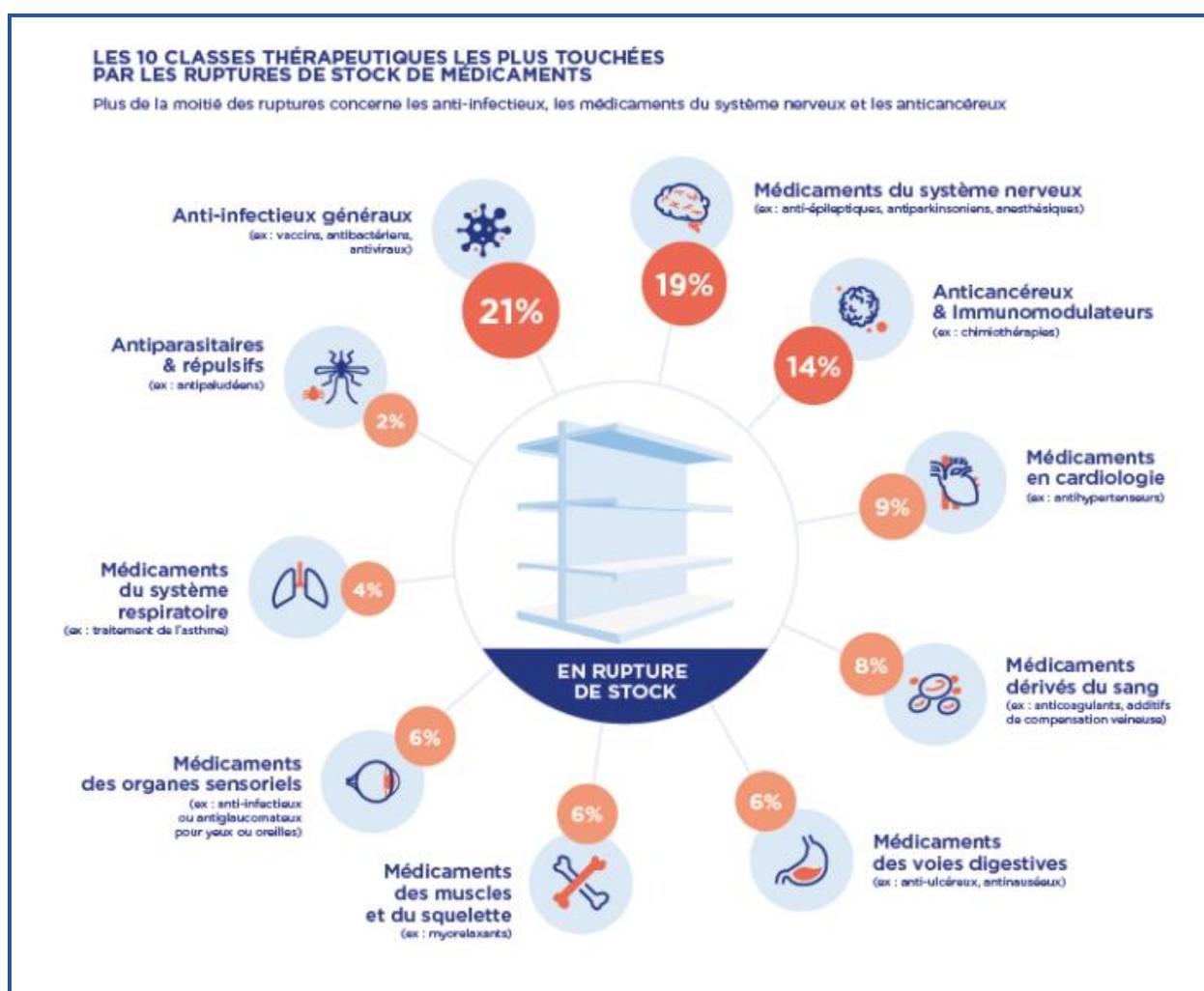
Les tensions et ruptures d'approvisionnement ont pris plus d'ampleur ces dernières années en raison de la complexification de la chaîne de production, des technologies, des contrôles et des obligations réglementaires. Mais aussi de facteurs externes, notamment des capacités de production insuffisantes face à l'augmentation de la demande mondiale, des problèmes d'approvisionnement de principes actifs... Ainsi, la fabrication de certains médicaments anciens (notamment injectables) peut être complexe à réaliser et susceptible de générer des non-conformités en production ou en contrôle, sources de ruptures parfois récurrentes.

En France, les médicaments dits « d'intérêt thérapeutique majeur » à risque important pour la Santé Publique sont publiés en cas de rupture de stock ou de tension d'approvisionnement sur le site de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Depuis mai 2020, ce nombre est resté stable et a représenté environ 140 médicaments MITM (médicaments d'intérêt thérapeutique majeur), correspondant à 1 % des médicaments commercialisés.

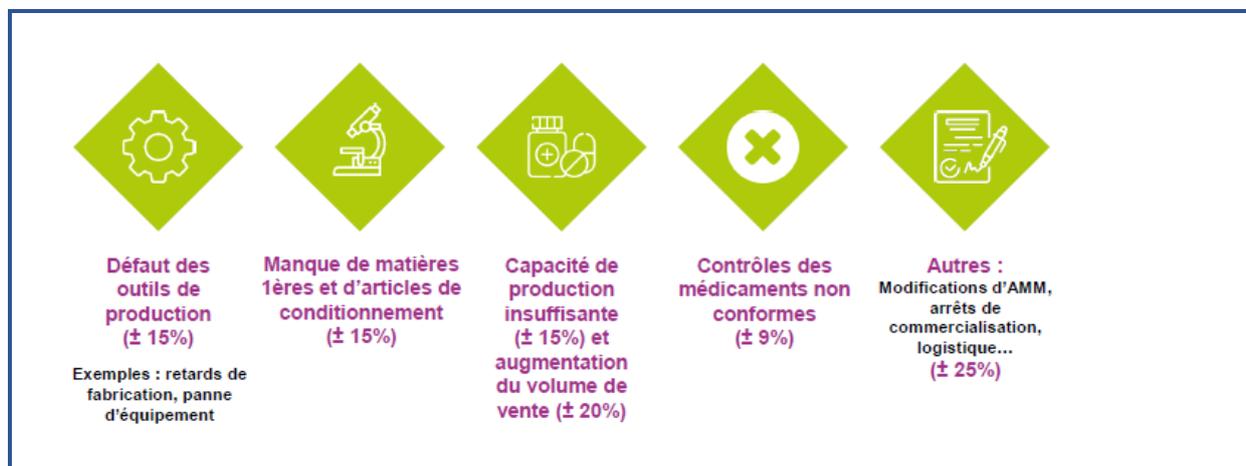
Souvent citée, l'augmentation constatée des statistiques de signalements de tensions ou ruptures à l'ANSM, passé de 405 en 2016 à 3 200 en 2020, résulte de l'amélioration, depuis 2012

- des capacités d'anticipation des difficultés d'approvisionnement par les entreprises au travers de leurs analyses de risque, qui conduisent à mieux identifier les situations à risque de rupture à déclarer à l'ANSM,
- et de l'instauration d'un signalement plus précoce de ces situations à risque à l'ANSM (obligations introduites par le décret ruptures du 1er octobre 2012 renforcées par des sanctions financières dans la Loi de finances de novembre 2019, en cas d'absence ou de retard à la déclaration des risques touchant les MITM).

Ceci témoigne de la grande mobilisation des entreprises du médicament pour signaler les tensions d'approvisionnement, et ainsi limiter le risque de rupture sèche en bout de chaîne.



Les principales causes industrielles des ruptures de stocks de médicaments, identifiées par l'ANSM au travers de déclarations des entreprises, sont les suivantes :



Source : ANSM – Nov 2020

Mais il faut encore affiner ces déclarations, pour expliciter les causes à l'origine des arrêts de commercialisation (problèmes industriels récurrents ?, origine économique ?) et comprendre l'origine des augmentations de volumes de ventes (évolution brutale du marché liée à l'imprécision des volumes dans les d'appels d'offres ?, rupture « domino » suite à rupture de stock d'un concurrent ?).

Cas particulier des vaccins

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.

Pour autant, la localisation d'un site industriel sur une zone géographique donnée ne signifie pas que la production de ce site sera entièrement dédiée à cette zone :

- des sites de production peuvent produire pour approvisionner tous les continents,
- les différentes phases de production d'un vaccin peuvent être réalisées sur plusieurs sites différents (production de l'antigène, remplissage et lyophilisation, conditionnement).

Les vaccins qui seraient in fine distribués en France pourront donc être produits sur plusieurs continents. Et inversement, des sites français pourront produire pour des vaccins destinés à une distribution européenne, voire mondiale.

Dans ce contexte international, plusieurs facteurs conduisent à la fragilité de l'approvisionnement :

- **La complexité de la fabrication de produits biologiques, qui fait appel à des micro-organismes vivants induisant une production plus variable que pour les médicaments chimiques.**
- **Un temps de production très long, en particulier en raison du temps consacré aux contrôles qualité :** au minimum de 6 à 22 mois et parfois plus pour les combinaisons vaccinales les plus sophistiquées ; 70 % du temps de production sont dédiés aux contrôles qualité destinés à vérifier la conformité à chaque étape du procédé de fabrication.
- **Des durées de péremption courtes (1 à 3 ans).**

- **Une forte croissance démographique mondiale notamment dans les pays en développement.**
- **Des calendriers vaccinaux non harmonisés au niveau international :**
 - **Chaque pays de l'UE/EEE met en œuvre son propre programme de vaccination :**
 - **27 pays, 27 calendriers différents ;**
 - **Seulement 12 pays de l'UE/EEE avec des vaccinations des enfants obligatoires, les autres se reposent sur de simples recommandations ;**
 - **Les vaccinations obligatoires diffèrent parmi ces 12 pays.**

Tous ces facteurs sont à l'origine d'une production tendue et peu réactive.

L'harmonisation des campagnes vaccinales dans les différents pays permettrait de faciliter la répartition entre les différents pays.

L'approvisionnement du marché reste dans tous les cas une priorité pour les entreprises du médicament.

Principales recommandations et actions des entreprises du médicament pour lutter contre les tensions d'approvisionnement

Le Leem poursuit ses actions auprès des autorités de tutelles (ANSM, DGS, DGE ...) pour accélérer la mise en œuvre des dispositions législatives et réglementaires nécessaires à la mise en place d'un environnement plus favorable à l'approvisionnement des médicaments les plus indispensables.

Dès février 2019, le Leem a publié des recommandations, revues en juillet 2020, à la lumière de l'expérience acquise pendant la crise Covid-19, avec l'objectif de focaliser sur les mesures les plus efficaces pour sécuriser les approvisionnements à long terme.

Recommandations du Leem

- **Cibler les médicaments indispensables et établir, comme préconisé par l'Europe, une liste de médicaments essentiels prioritaires** pour lesquels la dépendance sanitaire ne peut être exclusivement extra-européenne (« MISS » ou équivalents), unifiée au niveau européen.
- **Définir des dispositifs de sécurisation de l'approvisionnement concertés et différenciés par archétype de médicament pour assurer la disponibilité physique des médicaments les plus critiques sur le long terme :**
 - Cartographier et analyser les différents maillons de la chaîne pharmaceutique pour identifier les points de vulnérabilité et définir un plan d'action concerté avec les industriels ;
 - Améliorer la compétitivité et la résilience de l'outil industriel ;
 - Encourager la production de certains principes actifs et produits finis en Europe et en évaluer les impacts économiques, en collaboration avec le SICOS pour les substances actives.
- **Sur la question cruciale du stockage, permettre aux entreprises, dans le cadre de l'application du décret stocks, d'appliquer une politique de stocks de sécurité différenciée** en prenant en compte la connaissance propre à chaque produit (importance en thérapeutique ou prévention, processus de production, temps de cycle et rotation des stocks, péremption résiduelle à libération, saisonnalité...).
- **Traduire la volonté de sécuriser les médicaments les plus indispensables au travers de la politique économique applicable aux médicaments de ville et hospitaliers :**
 - Utiliser autant que nécessaire l'article 28 (hausses de prix) de l'accord-cadre ;
 - Utiliser les articles 27 et 29 de l'accord-cadre permettant de prendre en compte les investissements industriels en France dans la fixation et la stabilité des prix ;
 - Accélérer la révision des mécanismes de commande hospitalière sous l'égide de la DGOS.
- **Optimiser l'utilisation des systèmes d'information actuels :**
 - Utiliser l'outil TRACStocks de prévisibilité sur les stocks agrégés des différents acteurs en cas de tension d'approvisionnement des médicaments MITM les plus essentiels ;
 - Optimiser les messages et circuits d'information des professionnels et des patients et généraliser le DP-ruptures ;
 - Communiquer sur l'évolution des situations en utilisant les indicateurs mis en place.
- **Garantir l'accès aux médicaments nécessaires en temps de crise** en activant l'ensemble des leviers de gestion de la demande d'approvisionnement (stock de sécurité, allocation de capacités, mesures de simplification réglementaire) et de pilotage de l'accès aux stocks disponibles, en partenariat au niveau européen.
- **Reconnaître les leçons du fonctionnement pendant la crise et s'en inspirer en adaptant les cadres légaux et réglementaires** pour soutenir la rapidité et la réactivité de l'approvisionnement, ainsi qu'à moyen terme l'ambition de développement de l'industrie du médicament.
- **Développer la coopération européenne pour compléter et optimiser le dispositif d'autonomie stratégique**, assurer une convergence réglementaire et fluidifier l'approvisionnement entre états membres dans les situations de tension.

Zoom sur les dispositifs mis en place

1. Le renforcement des Plans de gestion de pénuries (PGP)

Les entreprises du médicament se tiennent quotidiennement informées de l'état de leurs stocks de médicaments, afin de réagir au plus vite en cas de risque de tensions décelé, sans attendre la "vraie" rupture. Lorsque la rupture est identifiée, les entreprises du médicament mettent en place un contingentement des stocks encore disponibles. Depuis la parution du décret du 20 juillet 2016, elles ont identifié les médicaments devant faire l'objet d'un Plan de Gestion des Pénuries (PGP). Dans le cas spécifique des pénuries de vaccins, les entreprises du médicament communiquent tous les mois l'état des stocks de vaccins contenant des valences obligatoires, et en temps réel en cas de difficulté d'approvisionnement. Comme le prévoit la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, elles ont établi des plans de gestion des pénuries (PGP) pour l'ensemble des vaccins obligatoires.

Les entreprises du médicament ont déployé depuis longtemps des mesures de suivi et de gestion des ruptures de stocks, avec par exemple un centre d'appel d'urgence pour permettre aux professionnels de santé, comme aux patients, de les joindre à tout moment en cas de besoin, ou encore elles assurent en lien et en accord avec l'ANSM les conditions de remplacement du médicament qui fait défaut

Concrètement, en quoi consistent les PGP (Plans de gestion des pénuries) ? Ce sont des documents préparés en amont (et non pas dans l'urgence) par les entreprises du médicament, et destinés à identifier les risques d'indisponibilité. Ils contiennent de nombreuses informations très utiles : informations détaillées sur le médicament et sa fabrication, niveaux de stocks prévus, modalités de prévention des pénuries, alternatives pour assurer la poursuite du traitement du patient en cas de rupture ainsi que les modalités de gestion en cas de survenue d'un risque de rupture ou d'une rupture avérée.

Nouveauté 2020 : des Plans de gestion des Pénuries pour tous les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur – Une spécificité française

La loi de financement de la Sécurité sociale (LFSS) pour 2020, dans son article 48, a introduit l'obligation de constituer un Plan de Gestion des Pénuries (PGP) pour tous les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM). Le Leem a émis en 2020 des recommandations actualisées sur la constitution de ces plans de gestion des pénuries à l'issue de travaux approfondis, qui comportent notamment des éléments d'aide à la réalisation d'analyses de risque permettant de mieux définir les points de fragilité de d'approvisionnement. Après concertation avec les professionnels de santé, les associations de patients et les entreprises du médicament, l'ANSM a publié des lignes directrices le 22 juillet 2021 pour préciser et standardiser les informations qui devront figurer dans les PGP, et définir les modalités de leur transmission annuelle à l'ANSM.

Les PGP sont une spécificité française, même si des réflexions sont en cours pour les instaurer au niveau européen. Une harmonisation ultérieure des PGP pourra donc s'avérer nécessaire.

2. Création en 2021 de la plateforme TRACStocks à l'initiative du Leem

Cette plateforme TRACStocks, lancée fin 2020, a été créée par le Leem, en association avec le GEMME (association GENérique MÊme MEDicament) et le LEMI (Les laboratoires des médicaments d'importation parallèle) afin d'améliorer l'information sur la disponibilité des stocks.

La plateforme TRACStocks

(« Traçabilité Risque Anticipation Consolidation des Stocks »)

Le Leem, en association avec le GEMME et le LEMI, sont à l'initiative de la création de la plateforme d'information « TRACStocks », destinée à :

- Améliorer l'information des autorités sur la disponibilité des stocks en cas de tensions ou de ruptures d'approvisionnement de Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur disposant d'alternatives commercialisées ;
- Permettre d'organiser la mise à disposition des stocks par les exploitants, dans des conditions garantissant la confidentialité et la sécurité des données individuelles partagées avec l'ANSM (gestion par un tiers de confiance) ;
- Automatiser l'agrégation des données de stocks inter-laboratoires à date et prévisionnelles afin de donner à l'ANSM une vision d'ensemble et d'identifier les actions prioritaires à porter, au bénéfice du patient ;
- Faciliter la communication sur le niveau de disponibilité des médicaments.

L'usage de cette plateforme dans les situations de tensions est réalisé sous l'égide de l'ANSM, qui seule a accès aux données confidentielles individuelles des laboratoires. Les pharmaciens responsables sont les points de contact privilégiés des entreprises pour la mise en œuvre du dispositif.

L'information des autorités sur le niveau quantitatif de disponibilité des stocks, issue de TRACStocks, est complémentaire de celle que les entreprises diffusent aux professionnels de la chaîne pharmaceutique au travers du DP-Ruptures, cette dernière étant uniquement qualitative et centrée sur les causes et délais de remise à disposition des médicaments en rupture d'approvisionnement à l'officine.

Les pouvoirs publics utilisent déjà la plateforme, lancée fin 2020, pour les médicaments du Covid-19. Les niveaux de stocks agrégés sont hebdomadairement transmis par l'ANSM à la DGS, qui peut ainsi mettre en regard les stocks collectivement disponibles avec les besoins des établissements de santé.

Le déploiement de la plateforme s'opère depuis le 1er janvier 2021 auprès de l'ensemble des entreprises pharmaceutiques qui ont signalé commercialiser des Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur. A ce jour, 140 entreprises participent à la mutualisation des stocks. La plateforme remplacera progressivement le système actuel d'envoi des données de stocks des entreprises à l'ANSM par courriel.

Le financement de la base TRACStocks est assuré par les organisations professionnelles Leem, GEMME et Lemi. Elle est accessible à tous les laboratoires adhérant ou non aux organisations professionnelles.

3. Optimisation de l'information et déploiement de nouveaux indicateurs de suivi

Les entreprises du médicament s'engagent à prévenir les tensions et à réduire les ruptures d'approvisionnement, au bénéfice du patient. Pour objectiver leurs actions, il est nécessaire de disposer d'indicateurs pertinents de suivi. Les données actuellement recueillies ne permettent aucune différenciation entre les types de médicaments et les situations en termes de niveau de risque pour le patient.

C'est pourquoi le Leem a pris l'initiative d'un travail conjoint avec l'ANSM et avec l'Ordre national des pharmaciens, pour optimiser l'information issue des différentes plateformes sur les causes et le niveau de disponibilité des médicaments en tension d'approvisionnement ou en rupture de stock. Le suivi de ces indicateurs ainsi que ceux qui pourront être issus de la plateforme TRACStocks fera l'objet de communications périodiques du Leem.

Au 13 juillet 2021, une diminution notable des cas signalés sur le site de l'ANSM s'amorce, avec 59 MITM en rupture, 1 à risque de rupture et 47 en tension d'approvisionnement (soit 107 médicaments au lieu des 140 antérieurement publiés). Cette amélioration est la résultante des actions mises en place depuis ces deux dernières années.

En complément des indicateurs de la plateforme TRACStocks, plusieurs autres indicateurs seront déployés dans les prochains mois, notamment avec l'ANSM pour la différenciation des signalements en fonction de leur nature (risque de rupture ou rupture). Il sera ainsi possible d'objectiver le nombre réel de ruptures d'approvisionnement en MITM, leur durée, ainsi que les cas dans lesquels des mesures ont été mises en place. Avec le CNOP (Ordre national des pharmaciens), il s'agit d'identifier le nombre et la répartition par catégorie des ruptures d'approvisionnement constatées en pharmacie et remontées via le DP-Ruptures, ainsi que la réactivité des entreprises aux signalements des pharmaciens.

Un point stratégique : renforcer les capacités de production sur le territoire

La crise a mis en lumière la fragilisation du tissu industriel français, sur laquelle le Leem alerte depuis des années. Partout en Europe et dans le monde, la crise a montré une forte dépendance des chaînes de production internationalisées vis-à-vis de pays situés hors d'Europe, en particulier la Chine mais pas uniquement.

Le rapport Biot a proposé d'affirmer le caractère stratégique des industries d'amont du médicament et, pour les spécialités à risque de pénurie, d'initier des appels à projet en vue de la relocalisation en Europe par des industriels des étapes de production qui se trouvent concentrées dans les mains d'un

seul ou d'un petit nombre d'opérateurs industriels, quelle qu'en soit la localisation, sous conditions économiques garanties à long terme.

Début septembre 2020, le gouvernement a présenté un [Plan de Relance](#) qui inclut l'industrie pharmaceutique parmi les cinq secteurs stratégiques retenus¹. Ce plan prévoit, entre autres, une enveloppe de 15 milliards d'euros pour « les relocalisations et l'innovation ». Le ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance a publié mi-novembre les premiers lauréats des actions de relance à destination des entreprises du secteur de la santé :

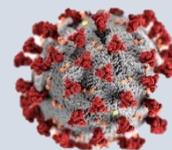
- Appel à manifestation d'intérêt (AMI) Capacity building, en faveur de la fabrication de produits de santé destinés à la lutte contre la covid-19 : 120 M€ + appel à projets en cours et ouvert jusqu'à juin, avec une nouvelle dotation de 300 M€.
- Appel à projet (AAP) Résilience, en soutien aux projets d'industrialisation contribuant à la résilience des chaînes de valeur des industries de santé : 1 milliard d'€.

Propositions du Leem pour favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des médicaments les plus indispensables

- Etablissement de la cartographie des sites de production des matières premières, sous l'égide des autorités (ANSM ou DGS) ;
- Identification de sites ou de lignes de production des médicaments pour lesquels l'implantation ou le maintien en France ou en Europe sont stratégiques et doivent être encouragés par la mise en œuvre de mesures incitatives.

¹ https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/plan-de-relance/annexe-fiche-mesures.pdf

Retours d'expérience de la crise Covid-19



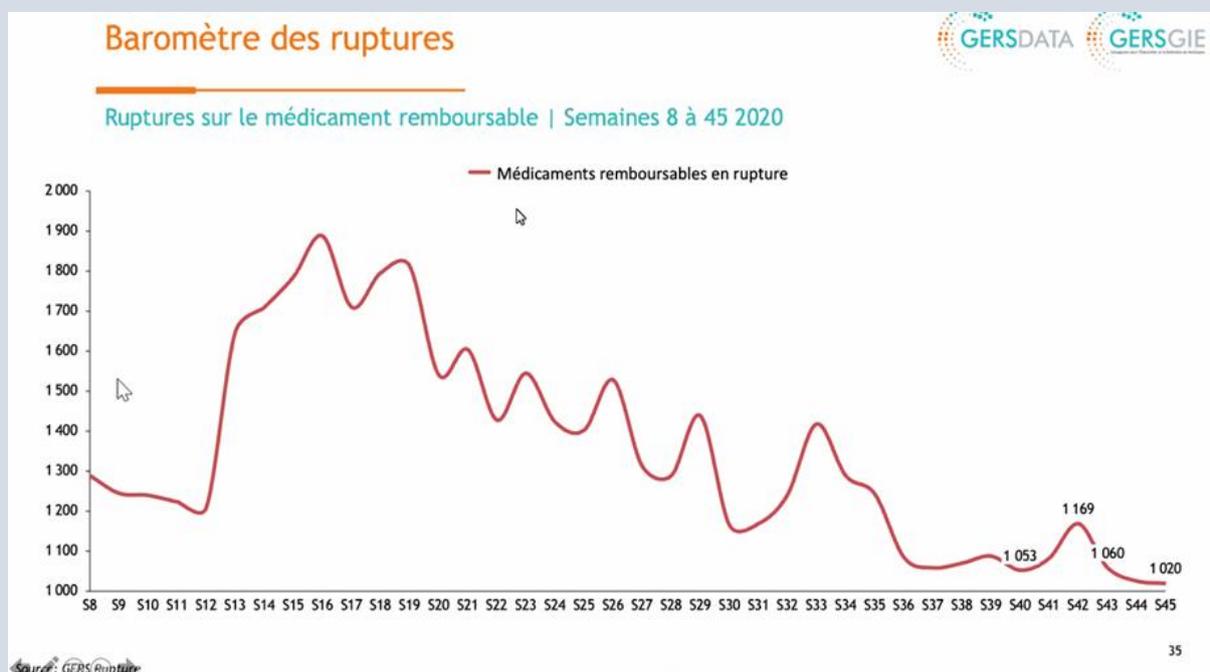
Face à l'explosion de la demande mondiale en produits anesthésiques, une coordination logistique renforcée entre l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament a permis d'augmenter la production et les quantités livrées à l'Etat. Les fortes tensions d'approvisionnement sur les molécules indispensables à la prise en charge des patients Covid-19 ne se sont pas transformées en ruptures grâce à une grande réactivité.

Lors de la crise sanitaire provoquée par la pandémie de Covid-19, certains médicaments ont été consommés à des niveaux jamais atteints, et ce dans de nombreux pays du monde, provoquant de vives tensions d'approvisionnement. Etaient tout particulièrement concernés les sédatifs, les morphiniques, les myorelaxants (curares) et une classe d'antibiotiques, les céphalosporines.

Dans les unités de soins critiques pour les patients Covid-19, l'approvisionnement en curares et sédatifs a explosé² : +331 % pour le cisatracurium (curare), +138 % pour l'atracurium (curare), +125 % pour le midazolam (hypnotique), +119 % pour le rocuronium (anesthésique), +81 % pour le propofol (anesthésique).

Une demande très élevée en curares et sédatifs

Comme le montre le graphique du GERS ci-dessous, la première vague de Covid-19 a entraîné une augmentation des ruptures dès la mi-mars 2020, au plus fort de la première vague. Mais dès la mi-mai, elles commençaient leur décrue, pour atteindre en novembre un niveau inférieur à celui constaté en début d'année.



² Ministère de la Santé, approvisionnement en médicaments critiques, Comparatif mars-avril 2019 versus mars-avril 2020)

Quels ont été les mécanismes permettant de répondre à un besoin aussi important ?

La mobilisation exceptionnelle des entreprises du médicament

Pour augmenter les très importantes quantités sollicitées par l'Etat en fonction des besoins des établissements de soins, les entreprises du médicament ont fait preuve de beaucoup d'agilité :

- Recherche quotidienne active de lots supplémentaires destinés initialement à d'autres pays ;
- Réorientation de stocks internationaux pour augmenter les stocks disponibles pour les patients français ;
- Augmentation la plus importante possible des capacités de production disponibles pour augmenter les stocks, nécessitant parfois de décaler les plannings de production d'autres médicaments ;
- Partage et transmission d'informations entre les acteurs publics et privés (coordination besoins-allocations).

De plus, fin mars, le ministre de la Santé annonçait que les autorités sanitaires renforçaient les approvisionnements par un sourcing accru de médicaments d'importation « *afin de réguler plus strictement les stocks présents sur le territoire* ». Il mentionnait aussi l'existence d'un stock stratégique national permettant de passer des commandes massives pour 8 molécules d'intérêt majeur. Par ailleurs, au plus fort de la crise, la possibilité de recourir à des médicaments destinés à l'usage vétérinaire, dont la qualité et les dosages étaient similaires à ceux destinés aux humains a été autorisée à titre exceptionnel.

Une coordination logistique avec les Autorités

Dès le début de l'épidémie, le Leem a apporté son concours pour favoriser la mise en place d'un dispositif d'achat par l'Etat de la globalité des stocks de plusieurs molécules, en lien avec le centre de crise, l'ANSM et Santé Publique France, décrit dans le décret du 23 avril 2020. Ainsi, pour les 5 molécules les plus utilisées en réanimation (atracurium, cisatracurium, rocuronium, midazolam et propofol), une répartition des stocks d'Etat dans les établissements de santé a pu être organisée.

Dès le lendemain, les entreprises ont cessé de répondre en direct aux commandes des hôpitaux. Chaque établissement en santé recevait, via les dépositaires et en lien avec les ARS, un stock de médicaments proportionnel au nombre de patients hospitalisés en réanimation. Les besoins de chaque établissement étaient remontés via la plateforme « mapui.fr ».

Soucieuses de la continuité de l'approvisionnement de l'hôpital en début de mise en place du système d'achat centralisé, les entreprises avaient conservé au début un petit nombre d'unités pour le dépannage d'urgence des quelques établissements qui auraient pu rencontrer quelques difficultés lors des premières livraisons issues des stocks d'Etat centralisés.

Les difficultés de la coordination européenne

Cette crise sanitaire a mis en lumière le manque de coordination européenne pour la répartition et la gestion des stocks de médicaments. Certes, une trentaine de molécules ont fait l'objet d'une centralisation des niveaux de stocks européens pendant cette crise sanitaire. Mais cela n'a pas empêché certains Etats-membres de constituer des surstocks, alors que d'autres Etats auraient eu aussi besoin d'être davantage approvisionnés à ce moment précis. S'il est tentant pour chaque Etat de sécuriser son propre marché, cela ne devrait se faire que dans le cadre d'une coordination européenne renforcée.

Une mobilisation des Pouvoirs Publics

La crise sanitaire a accéléré le déploiement de certaines mesures pour lutter contre les tensions d'approvisionnement, détaillées au sein de la [feuille de route ministérielle pour lutter contre les pénuries](#) (2019-2022)³. Plusieurs actions ont été mises en place :

- Mise en place d'un Comité de Pilotage chargé de la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments ;
- Introduction de la possibilité pour le pharmacien de délivrer un médicament autre que celui qui a été prescrit en cas de rupture (article L.5125-23 du CSP) ;
- Refonte du site internet de l'ANSM pour améliorer la transparence et la qualité de l'information ;
- Optimisation du dispositif des Plans de Gestion des Pénuries ;
- Renforcement de la capacité de régulation de l'ANSM et mise en place de sanctions en cas de ruptures.

Récemment, de nouvelles obligations pour la constitution de stocks de sécurité de médicaments ont été adoptées (décret n°2021-349 du 30 mars 2021) avec :

- 2 mois de couverture des besoins pour les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), avec quelques exceptions à la baisse dans des situations particulières ;
- Possibilité d'une augmentation d'office du stock dans une limite de 4 mois pour les MITM ayant fait l'objet de ruptures ou risques de ruptures récurrents dans les deux années précédentes ;
- 1 semaine de couverture des besoins pour les médicaments non MITM ;
- 1 mois de couverture des besoins pour certains médicaments contribuant à une politique de santé publique définie par le ministre chargé de la santé.

De nouvelles dispositions pour sécuriser l'approvisionnement pour des médicaments à la limite de la rentabilité

L'article 28 (Hausse de prix) dans l'accord-cadre signé le 5 mars 2021 entre le Leem et le CEPS installe de nouvelles dispositions pour les médicaments qui seraient arrivés à la limite de la rentabilité, avec un risque accru de pénurie :

- Si une hausse des coûts de matière première est documentée par l'entreprise, l'article ouvre la possibilité au CEPS de considérer d'autres postes de dépense (explicitement détaillés et documentés) pour revoir le prix à la hausse ;
- En outre, consécutivement à une demande de hausse de prix, le CEPS peut se saisir d'une réévaluation de l'ensemble des prix de la classe thérapeutique. Le bénéfice s'accompagne d'un engagement de l'entreprise à approvisionner le marché français.

Ces dispositions nouvelles devraient permettre d'aider à la sécurisation de l'approvisionnement du marché pour certains médicaments ou classes de médicaments les plus indispensables pour la Santé Publique mais arrivés à leur limite de rentabilité. Quant à l'article 18 de l'accord-cadre 2015, permettant de prendre en compte des investissements réalisés dans l'Union européenne, il a été repris (article 27) dans l'accord-cadre 2021 et permet d'envisager en cas d'investissements en lien direct avec le produit (ou projet d'investissements documenté et faisant l'objet d'une convention avec le CEPS), une stabilité du prix facial de 5 ans. Cette disposition s'inscrit en complément des avoirs sur remises pouvant être accordés au titre du guichet CSIS (article 29 de l'accord-cadre).

³ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

Le [rapport Biot](#), intitulé « Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels », remis en février 2020 au Premier ministre⁴ a proposé des mesures supplémentaires non encore mises en oeuvre :

- **Doter l'ANSM d'un système d'information moderne**, intégrant une cartographie détaillée des étapes de production de la totalité des médicaments commercialisés, afin d'identifier les spécialités vulnérables car concentrées chez un seul ou chez un petit nombre de fabricants ;
- **Promouvoir l'instauration d'une coopération internationale réglementaire**, sur le modèle des ICHs (conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain) pour harmoniser les pratiques sur les molécules anciennes ;
- **Définir un dispositif réglementaire adapté pour les appels d'offres hospitaliers** ;
- **Redonner sa vocation initiale au CEPS** afin qu'il puisse moduler, voire inverser, les baisses de prix imposées à certaines spécialités anciennes dont le tarif de remboursement devient asymptotique au prix de revient.

Faciliter les échanges d'informations

Depuis le rapport Biot, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a lancé début mai 2021 sa plateforme en ligne de déclaration des risques de rupture ou de ruptures de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), appelée TRUSTMED, qui remplace le formulaire de déclaration précédemment transmis par courriel.

Cette plateforme permet de documenter les causes de risque de rupture ou de rupture de stocks ainsi que l'ensemble des mesures identifiées par l'entreprise pour minimiser le risque patient. L'ANSM intervient dans la gestion des certaines situations, notamment au vu des alternatives thérapeutiques disponibles.

La plateforme TRACStocks, qui permet de mutualiser les données de stocks des entreprises dans les situations de tensions ou ruptures affectant plusieurs médicaments MITM, complète utilement l'information incluse dans TRUSTMED, en fournissant à l'ANSM un suivi automatique des stocks agrégés inter-entreprises.

La vision d'ensemble ainsi obtenue permet ainsi à l'ANSM d'identifier les actions prioritaires à mener, et facilite sa communication externe sur le niveau de disponibilité globale des médicaments.

⁴<https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf>

Vers une harmonisation européenne ?

La crise sanitaire a relancé la question des tensions et ruptures d'approvisionnement, ce qui s'est concrétisé par la publication en juillet 2020 d'un [rapport européen pour lutter contre les pénuries de médicaments](#) en Europe⁵, et par la présentation des premiers éléments de la [stratégie pharmaceutique européenne](#), le 25 novembre 2020, par la Commission européenne⁶, tirant les enseignements de la réaction initiale à la pandémie de COVID-19.

Ces rapports mettent en exergue la nécessité de renforcer le dialogue entre les acteurs du secteur pharmaceutique et les pouvoirs publics, et identifient trois actions prioritaires.

1

Identifier les médicaments indispensables, constituer pour ces médicaments des plans de gestion des pénuries (PGP) au niveau européen et restaurer la souveraineté européenne sur ces médicaments

2

Revoir le dispositif législatif européen relatif à la fabrication et à la distribution pharmaceutiques, harmoniser les conditions d'étiquetage et donner accès à une notice électronique dans toutes les langues de l'Union européenne

3

Sécuriser l'approvisionnement par une coordination renforcée pour le suivi des vulnérabilités de la chaîne d'approvisionnement : partage d'information entre états sur les niveaux de stocks, organisation de réserves stratégiques, adoption de mesures communes contre le commerce parallèle, amélioration des mécanismes de préparation et de réaction aux crises



⁵ https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-9-2020-0142_FR.html

⁶ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_2173

« Chassons les idées reçues ! »

Les entreprises pharmaceutiques délaissent les vieux médicaments car les fabriquer n'est plus intéressant pour elles

Heureusement pour nous, la très grande majorité des médicaments anciens sont toujours fabriqués et commercialisés. La fabrication peut avoir été transférée à des façonniers, laboratoires spécialisés dans la production de médicaments génériques et dont l'intérêt économique est d'assurer la mise à disposition du plus grand volume possible de médicaments. Et il faut savoir qu'au plan réglementaire, un laboratoire ne peut pas décider d'un arrêt de commercialisation sans préavis. Il doit en informer l'ANSM au moins un an à l'avance (article L.5124-6 du Code de la Santé Publique) si le médicament est d'intérêt thérapeutique majeur* (MITM) et, en l'absence d'alternative thérapeutique sur le marché, l'ANSM peut refuser cette fin de commercialisation jusqu'à ce qu'un laboratoire ait repris l'autorisation de mise sur le marché et ait assuré la continuité de la mise à disposition du médicament.

Il y a une « explosion » des ruptures d'approvisionnement en France

Non. Il n'y a pas d'explosion des ruptures d'approvisionnement. Le système français a amélioré sa capacité d'anticipation des tensions d'approvisionnement en instaurant un signalement plus précoce des situations à risque à l'ANSM à partir de 2016, ce qui se traduit par un gonflement statistique par rapport à la période antérieure. Ainsi, sur les 1 504 signalements recensés en 2019, environ un tiers ont conduit à des mesures de gestion des situations de tension entre l'ANSM et les entreprises (contingement, importations à partir d'autres pays...) conduisant finalement à un nombre limité de véritables ruptures de stocks.

C'est un problème causé exclusivement par les entreprises du médicament

En partie seulement, car il s'agit d'un phénomène multifactoriel dans lequel les entreprises portent une responsabilité partagée avec l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament. Les origines des ruptures étant multifactorielles, il ne sera possible de lutter efficacement contre les phénomènes de rupture qu'en engageant une réponse collective qui permette d'aborder le problème dans toutes ses dimensions. La cause principale des ruptures de stocks est liée à l'insuffisance des capacités de production au regard de l'augmentation ou des fluctuations imprévues de la demande mondiale en médicaments. Par ailleurs, dans un environnement extrêmement rigoureux sur le plan de la sécurité du médicament, toute insuffisance dans l'approvisionnement en matière première ou dans la qualité des processus de production peut conduire à une tension d'approvisionnement en médicaments.

*MITM = « 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 ».

Conclusion : des avancées mais des mesures urgentes à adopter en 2021

La crise Covid-19 a permis de constater que les mesures proposées par le Leem en février 2019 pour la sécurisation des approvisionnements conservent toute leur actualité ; certaines nécessitent d'être déployées à très court terme et d'autres doivent pouvoir s'ajuster aux contextes de crise.

Pour ce qui concerne l'initiative sectorielle de création d'une base de données de gestion des stocks TRACStocks, elle a été mise en œuvre pour un déploiement à partir de début 2021, auprès de l'ensemble des entreprises du médicament, en lien étroit avec l'ANSM. Le suivi rapproché des médicaments les plus indispensables via cette plateforme permet d'espérer une gestion optimisée des ruptures concernant ces médicaments.

En revanche, certaines mesures importantes peinent à se concrétiser :

- L'établissement d'une liste européenne des médicaments indispensables ;
- La révision des politiques d'achats hospitaliers ;
- La simplification des dispositifs légaux et réglementaires ;
- La coordination européenne.

La révision de la stratégie pharmaceutique européenne, présentée le 25 novembre 2020 par la Commission européenne, tirant les enseignements de la réaction initiale à la pandémie de COVID-19, et destinée à se déployer dans les quatre prochaines années, devrait porter des avancées concrètes pour l'optimisation de l'approvisionnement.