

Tensions et ruptures d'approvisionnement

Les propositions des entreprises du médicament pour préserver l'accès des Français aux médicaments

DOSSIER DE PRESSE MAI 2023

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

INTRODUCTION - ENJEUX ET COMPLEXITE DES SITUATIONS DE RUPTURES

Enjeu de santé publique et préoccupation majeure des entreprises du médicament, le nombre de tensions¹ et de ruptures² d'approvisionnements de médicaments est en augmentation ces dernières années. Les signalements à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé) en 2022 était de 3747, contre 2160 en 2021. 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 acteurs de la chaîne du médicament sont donc tous mobilisés pour éviter que ces tensions ou ruptures entraînent des conséquences néfastes pour les patients.

Chiffres clés 2022 (source ANSM)		
3747 risques de rupture et de ruptures	1340 ruptures	30 à 40 % des signalements conduisent à des mesures de l'ANSM pour assurer l'approvisionnement aux patients

Les causes des ruptures d'approvisionnement sont multiples et complexes, avec souvent une dimension internationale. A la hausse mondiale régulière de la demande en médicaments qu'elle soit liée au vieillissement des populations, ou à l'accès de certaines populations à de meilleurs soins, s'ajoutent des hausses brutales causées par des épidémies, ou à la rupture d'un produit concurrent. La concentration des fournisseurs de matières premières ou d'excipients, et la complexité technologique et réglementaire de la fabrication certains médicaments peuvent également avoir pour conséquences des tensions ou ruptures d'approvisionnement. Et souvent ces questions se posent à une échelle internationale, ce qui ajoute à la complexité des solutions à mettre en œuvre. Face à ces enjeux, le temps de développement de nouvelles capacités de production ne permet pas de réagir rapidement.

Un plan « Ruptures » en 2019 proposé par le Leem et de nouvelles propositions en 2023

Quand une tension ou une rupture d'approvisionnement se produit, les laboratoires concernés se mobilisent afin que cette situation dure le moins longtemps possible, et que chaque patient, en pharmacie comme l'hôpital, ait accès aux médicaments dont il a besoin sans délais. Cependant, le nombre de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France est d'environ 14 500 présentations différentes basées sur 2665 principes actifs³, ce qui montre l'étendue et l'importance de la gestion d'approvisionnement.

Toutes les situations de tensions ne sont pas à risque de ruptures de prise en charge sur le plan sanitaire, et la loi de santé 2016 a ainsi défini les Médicaments d'Intérêt Thérapeutique

¹ Le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché à hauteur des besoins. Un risque de rupture est identifié.

² Incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur d'un établissement (de santé ou médico-social) à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures.

³ Source CIP, au 10 mars 2023.

Majeur (MITM) pour mettre en place des mesures spécifiques pour ses « 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, ce qui reste un nombre trop élevé pour agir efficacement sur leurs éventuelles ruptures et les nouvelles contraintes réglementaires imposées aux industriels par la LFSS en 2021 sur ces MITM ne peuvent être considérées comme une réponse satisfaisante à la gestion de la situation.

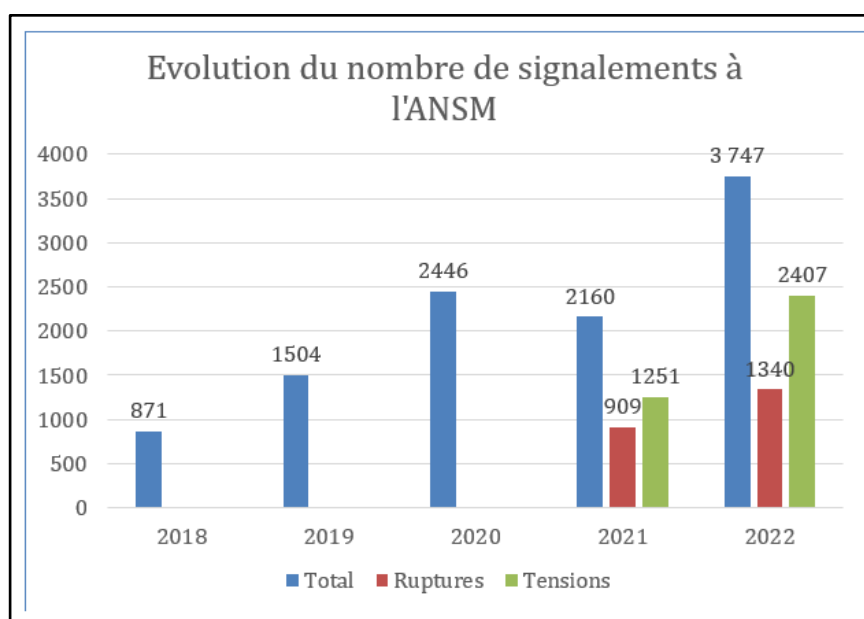
Pour cibler les efforts à conduire, le Leem a proposé d'introduire la notion de MISS (médicaments d'intérêt sanitaire stratégique), des médicaments parmi les plus indispensables et irremplaçables et dont la dépendance en matière de production à d'autres zones géographiques que l'Europe doit être limitée. Cette mesure faisait partie des propositions émises dès février 2019 par le Leem pour limiter et maîtriser au mieux ces risques de tensions et ruptures d'approvisionnement. Avec l'expérience acquise lors de cette crise sanitaire pour gérer les tensions d'approvisionnement et les ruptures de certains produits utilisés notamment lors des hospitalisations de patients souffrant de Covid, et en amont de la présentation d'une nouvelle feuille de route du gouvernement, les Entreprises du Médicament proposent aujourd'hui de nouvelles mesures efficaces et urgentes pour sécuriser l'approvisionnement en médicaments.

PARTIE I – BIEN ANALYSER LES CAUSES POUR DEFINIR DES MESURES EFFICACES

1. Des signalements plus précoces à l'ANSM

Que ce soient les patients, les professionnels de santé, les pouvoirs publics ou les industriels, le constat est partagé par tous : la situation des tensions et ruptures d'approvisionnements s'est aggravée depuis plusieurs années. L'augmentation du nombre de signalements à l'ANSM des risques de ruptures et des ruptures est en partie due à l'instauration d'un signalement plus précoce des situations à risque par les industriels mais pas seulement, de nombreux autres facteurs y contribuent.

L'impact du contexte international a été particulièrement visible avec la crise sanitaire liée l'épidémie mondiale de Covid-19, qui a engendré de fortes perturbations des approvisionnements. Ainsi, en 2020, l'ANSM a reçu au total 2 446 signalements de risques de ruptures de stocks, de ruptures réelles ou de difficultés anticipées pour la mise à disposition de MITM, contre 1 504 déclarations en 2019. Le contexte géopolitique, dont la guerre en Ukraine depuis mars 2022, a également aggravé la situation de pénuries avec notamment des difficultés d'approvisionnement en aluminium ou autres matériaux nécessaires pour la mise à disposition de certains traitements.



2. Signalement ne veut pas dire systématiquement rupture

Les tensions et ruptures d'approvisionnement complexifient la prise en charge des patients avec l'analyse de la situation, la recherche de solutions par l'ANSM, les industriels, et les professionnels de santé. C'est également un facteur d'anxiété pour toutes les parties prenantes et en premier lieu les patients. Fort heureusement, des solutions sont trouvées rapidement dans la majorité des cas de tensions.

C'est pourquoi une partie seulement des signalements (entre 30 et 40%) conduit l'ANSM à prendre des mesures spécifiques de gestion de la situation.

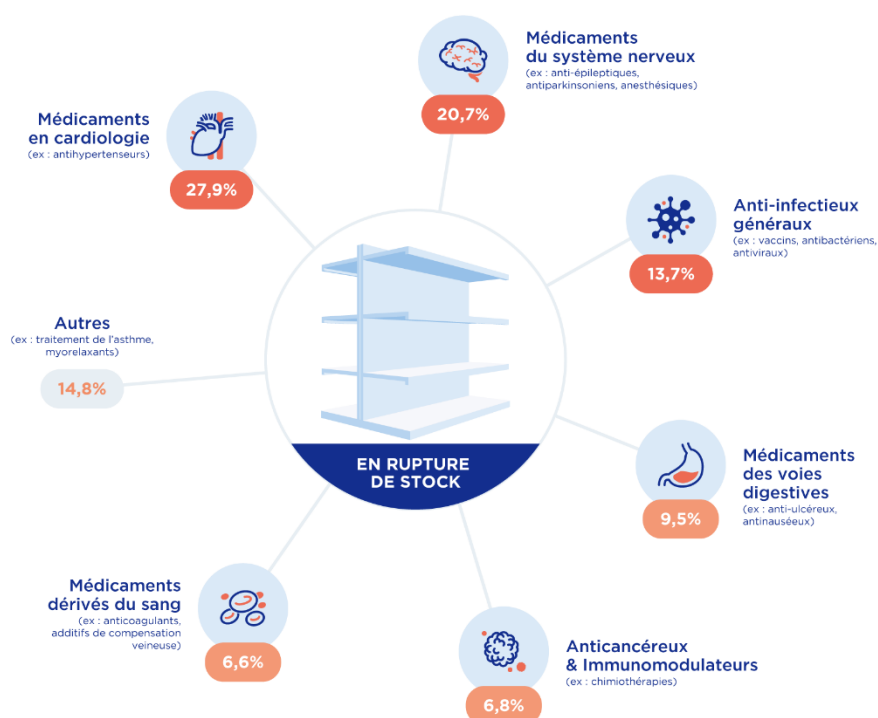
Une étude du Leem⁴, publiée en mai 2022, a montré que dans près de 2/3 des ruptures et tensions étudiées, le potentiel impact clinique est faible pour les patients car ils ont pu bénéficier d'une alternative thérapeutique adaptée. Sur les 2160 déclarations recensées en 2021, 909 signalements ont concerné des situations de ruptures, les autres correspondant à des tensions d'approvisionnement. Parmi les signalements à l'ANSM, seuls 187 MITM, soit 8% des signalements, concernaient des médicaments disposant de pas ou peu d'alternatives, conduisant à la diffusion d'une information par l'ANSM sur son site.

3. Plusieurs classes thérapeutiques particulièrement concernées

Toutes les classes thérapeutiques peuvent être touchées. Cependant, dans plus de 60% des cas, les signalements à l'ANSM concerneront les médicaments du système cardiovasculaire, médicaments du système nerveux, et les anti-infectieux, selon les chiffres publiés dans le rapport annuel 2022 de l'ANSM.

LES 6 CLASSES THÉRAPEUTIQUES LES PLUS CONCERNÉES PAR LES RISQUES DE RUPTURES ET LES RUPTURES DE STOCKS EN 2021

Plus de 60% des cas de risques de ruptures et de ruptures de stocks concernent trois classes thérapeutiques.



Source : rapport d'activité 2021 de l'ANSM publié en 2022

⁴ Etude menée par Opus Line pour le compte du Leem sur les tensions ou ruptures de stocks des médicaments et solutions apportées en 2021, publiée en mai 2022 (base de l'analyse : les situations publiées sur le site de l'ANSM en 2022)

4. Des causes multiples, nationales et internationales

De nombreux éléments peuvent être la cause de tensions ou ruptures de stocks, certains au niveau international, tandis que d'autres sont spécifiques à des dispositifs français.

Parmi les causes les plus impactantes, des causes structurelles, c'est-à-dire liées au tissu industriel.

- **L'augmentation de la demande mondiale**

Le vieillissement de la population et le fait que certains pays se dotent d'un système de protection sociale moderne provoquent une augmentation de la demande mondiale supérieure à l'augmentation des capacités de production.

Ce décalage s'explique par la complexité et le temps nécessaire pour obtenir des lignes de production opérationnelles. Il faut plusieurs années pour construire un nouveau site, mettre en place les approvisionnements, les process qualité et sécurité, et obtenir les agréments réglementaires nécessaires de la part des différentes agences au niveau mondial (FDA aux Etats-Unis, EMA en Europe ...).

- **Une complexité des normes de production**

Les techniques de production de certains traitements, notamment les produits issus du biologique, les traitements injectables, stériles, nécessitent des infrastructures sophistiquées et des conditions de fabrication très strictes. 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 vrai pour tous les médicaments, particulièrement vrai dans le domaine des biotechnologies. En 2022, près de la moitié des MITM signalée à risque de rupture à l'ANSM était des médicaments sous forme injectable. En effet, les médicaments issus des biotechnologies l'objet de normes de production 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.
- **normes environnementales et RSE : 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, ainsi que les normes relatives à la protection de l'environnement et à la sécurité du personnel,
- **normes imposées sur le packaging des médicaments** : elles peuvent entraîner des retards sur les lignes de production et des tensions d'approvisionnement. Derniers exemples en date : la sérialisation à la boîte des médicaments ou l'apposition de pictogrammes d'information sur les boîtes.

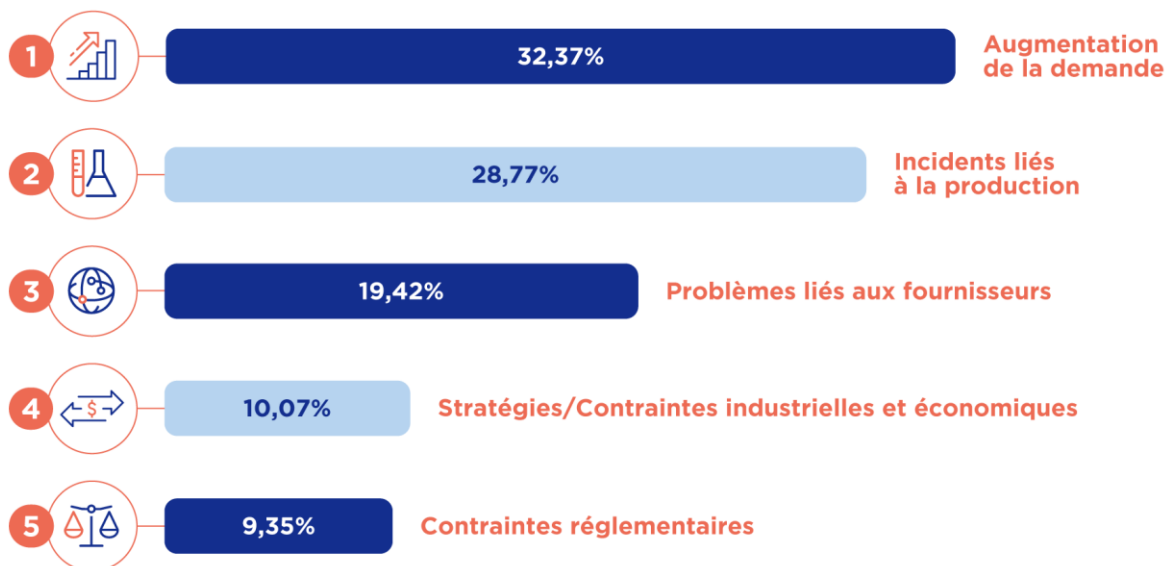
- **Le morcellement de l’approvisionnement au niveau international**

La concentration des fournisseurs de matières premières et excipients, liée aux exigences accrues de qualité et de sécurité des produits, expose de fait à un risque plus grand de tensions et ruptures. Un problème de production, un site fermé pendant une épidémie ou une guerre, un site détruit par une catastrophe naturelle... et toute la chaîne est impactée pour parfois plusieurs médicaments. Or, l’absence de production des produits de ce site ne pourra pas être compensée rapidement par un autre site ou un autre fabricant.

Le risque est multiplié quand certains traitements intègrent des dizaines de composants, ainsi que, par exemple, un contenant en verre, des aiguilles. Là aussi, si certains fournisseurs ne sont plus opérationnels, des tensions d’approvisionnement peuvent apparaître dans l’accès au traitement alors même que le principe actif est quant à lui bien disponible.

RÉPARTITION DES CAUSES DES DIFFICULTÉS D’APPROVISIONNEMENT DE MITM PUBLIÉES SUR LE SITE DE L’ANSM EN 2021

Parmi les 2160 signalements de ruptures ou tensions d’approvisionnement à l’ANSM en 2021, seuls 187 médicaments dits Médicaments d’Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM), soit 8% des signalements, étaient potentiellement à risque pour le patient en 2021, conduisant à la diffusion d’une information par l’ANSM sur son site. Les chiffres ci-dessous concernent ces 187 MITM.



Pourcentage relatif des causes de tension ou rupture
(plusieurs difficultés pouvant survenir simultanément pour causer une rupture)

Source : Étude des tensions ou ruptures de stocks des médicaments et solutions apportées en 2021 », OpusLine pour le Leem, mai 2022.

Des causes conjoncturelles également très présentes, qui déstabilisent la chaîne de production pharmaceutique.

- **Des épidémies ou des tensions géopolitiques modifient brutalement le rapport entre l'offre et la demande de certains produits**

En cas d'épidémie, comme celle des anti-infectieux à l'automne avec la circulation rapide et concomitante des virus du SARS-CoV-2 responsable de la Covid, de la grippe et de la bronchiolite, une hausse soudaine de la demande affecte la disponibilité de certains produits. Une situation difficilement prévisible, face à laquelle l'outil industriel ne peut pas répondre rapidement, malgré une mobilisation et une adaptation des industriels pour accroître la production.

De même, la guerre en Ukraine n'a pas seulement provoqué une hausse des prix de l'énergie mais a également aggravé les contraintes d'accès aux composants qui pèsent sur les prix et les délais de livraisons des composants.

- **L'augmentation des coûts et des délais des intrants avec l'inflation**

L'augmentation du coût des principes actifs, des intrants (principes actifs, emballages en verre, aluminium, carton, dérivés du pétrole...), de l'énergie ou encore de la masse salariale... : ces augmentations de coûts ne peuvent pas être répercutées sur les prix des médicaments puisque les prix sont administrés.

Hausse des coûts des matières premières et des délais, septembre 2022

- + 23 % pour l'aluminium pour blister (augmentation de +28 % des délais)
- + 27 % sur le PVC (augmentation de 134 % des délais)
- + 262 % sur les caisses en carton (augmentation de 58 % des délais)
- + 77 % sur les solvants (augmentation de 6 % des délais)

L'inflation met encore plus sous tension le modèle économique des médicaments matures. En un an, l'industrie pharmaceutique a constaté une inflation comprise entre 25 et 30% par rapport aux tarifs habituels, et des délais d'approvisionnement qui ont quasiment doublé (étude Leem).

L'inflation pose la question du modèle économique du médicament. En France, la politique de prix, notamment pour les médicaments matures, ne prend pas assez en compte la pression réglementaire très forte, le manque de visibilité sur les volumes et les dates de livraisons des établissements hospitaliers, l'obligation de stockage sur des temps longs pour les MITM à faible marge et aujourd'hui la forte inflation. Le risque est de perdre des productions de produits matures en France et possiblement l'arrêt de la commercialisation de certains médicaments, et in fine d'augmenter les risques de ruptures. A titre d'exemple, bicarbonate de sodium, soluté très utilisé en ville et à l'hôpital, en flacon de 500 millilitres coûte 1,40 euros aux grossistes répartiteurs. En 2014, un fabricant français gagnait 13 centimes par flacon pour

ce produit, en 2022 il en perdait 17. Autre exemple, l'amoxicilline est une molécule générique dont le prix pour la forme buvable s'élève à 0,76 euros PFHT, resté stable depuis 15 ans. En France, plus d'un tiers des médicaments commercialisés en ville ont un prix unitaire inférieur à 25 centimes d'Euros.

Une récente étude suédoise⁵ établit que les prix nets français sont les plus bas d'Europe s'agissant des médicaments matures, avec un niveau très inférieur (de l'ordre de 37%) notamment aux prix allemands. Or, cela peut aggraver une situation de tensions d'approvisionnement en créant des difficultés quand il faut prioriser l'approvisionnement en cas de tension, et les prix bas encouragent évidemment l'exportation parallèle vers des marchés étrangers plus attractifs.

5 - Etude menée par l'agence du médicament suédoise du médicament en 2020 : « The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency », December 2020. Reference number: 3740/2020

PARTIE II - DE PREMIERES ACTIONS INITIÉES MAIS LIMITÉES

La feuille de route ministérielle de lutte contre les pénuries pour la période 2019-2022 était ambitieuse et a permis d'initier certaines actions. Cependant, la majorité d'entre elles n'ont pas été menées à terme (instruction DGOS sur les appels d'offres, mesures de l'accord-cadre Leem/CEPS) ou n'ont pas été appliquées aux situations particulières des médicaments les plus à risque (plan France Relance).

1. Mesures mises en place par les Pouvoirs Publics

- **Un renforcement du contenu des Plans de Gestion des Pénuries (PGP) et le renforcement des obligations des entreprises sur les stocks de MITM**

Les Plans de Gestion des Pénuries sont des documents préparés en amont (et non pas dans l'urgence) par les entreprises du médicament, en prévision d'une éventuelle rupture de stock. 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 d'alerte de tensions. Les PGP sont une spécificité française, même si des réflexions sont en cours pour les instaurer au niveau européen.

Le décret du 30 mars 2021 relatif aux stocks de sécurité a prévu le renforcement de l'obligation de stockage des médicaments à 2 mois de couverture des besoins du marché pour tous les MITM, soit pour près de la moitié de la pharmacopée, et jusqu'à quatre mois pour certains MITM. Cette obligation s'applique depuis le 1er septembre 2021. Des stocks de sécurité étaient déjà constitués par les industriels dans la pratique, cependant cette mesure impose une approche normée en termes de niveaux de stock disponibles pour le seul marché français. Concernant les médicaments dont le stock de sécurité a été fixé à 4 mois de couverture des besoins du marché, une liste de 422 médicaments a été publiée sur le site de l'ANSM.

- **Lancement de la plateforme d'information et de coordination « TRUSTMED » par l'ANSM**

L'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. Elle 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 pour l'identification des alternatives thérapeutiques disponibles.

2. Mesures mises en place par les acteurs de la chaîne pharmaceutique

- **Lancement de la plateforme « TRACStocks » par le Leem, le GEMME, et le LEMI**

Le Leem, en association avec le GEMME (association GEnérique MÊme MEdicament) et le LEMI (Les laboratoires des médicaments d'importation parallèle), ont lancé en 2021 la plateforme TRACStocks, dont l'intérêt a été confirmé par un courrier officiel de l'ANSM. La

plateforme permet de mutualiser les données de stocks des entreprises dans les situations de tensions ou ruptures affectant plusieurs médicaments MITM, et complète utilement l'information incluse dans TRUSTMED. L'ouverture de « sessions ruptures » pour le suivi des stocks d'un ensemble de médicaments renfermant la même molécule permet à l'ANSM de disposer d'un suivi permanent des stocks agrégés inter-entreprises. L'ANSM peut ainsi plus rapidement identifier les actions prioritaires à mener. 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. Lorsque les industriels alertent l'ANSM d'une situation de risque de ruptures ou de ruptures, si la situation nécessite de déclencher un suivi avec la plateforme TRACStocks, l'ANSM demande l'ouverture d'une « session rupture »⁶ sur cette molécule et active le dispositif. Les pharmaciens responsables sont les points de contact privilégiés des entreprises pour la mise en œuvre du dispositif.

La plateforme monte en puissance depuis 2021, avec un nombre de sessions ruptures en augmentation, qui concernent : les « médicaments Réa Covid », les « sartans » depuis janvier 2022, les « corticoïdes » depuis mai 2022, une douzaine de sessions « amoxicilline » et autres antibiotiques, et le « paracétamol » depuis décembre 2022. Les pathologies hivernales ont été particulièrement présentes cet hiver en débutant dès le mois d'octobre et en conjuguant grippe, Covid et bronchiolite. Face à cette situation inédite, tout l'intérêt de TRACStocks a été démontré pour le suivi de l'évolution de la situation des stocks de ces médicaments.

- **Utilisation du DP-Ruptures des pharmaciens**

Les entreprises les plus concernées par les ruptures de stocks ont documenté le DP-Ruptures, dans l'objectif de mieux informer les dispensateurs du médicament qui se trouvent face aux patients. Logiciel développé par l'Ordre des Pharmaciens depuis 2013, le DP-Ruptures est aujourd'hui implanté dans presque 20 000 officines en France. Une déclaration de rupture est créée automatiquement par le logiciel. Si cette rupture concerne au moins 5% des pharmacies équipées par ce logiciel, la déclaration est répertoriée dans la synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures. Un signal est alors transmis au laboratoire exploitant ainsi qu'aux autorités sanitaires dont l'ANSM. En retour de leurs déclarations, les pharmaciens reçoivent immédiatement des informations relatives à l'approvisionnement du médicament, à savoir les dates de retour envisagées (si connues) et les conduites à tenir face à la rupture. À noter : des travaux débutent actuellement pour une optimisation nécessaire des messages.

Dans l'étude du Leem sur les tensions ou ruptures de stocks des médicaments et solutions apportées en 2021, pour les 187 MTIM signalés à l'ANSM, et potentiellement à risque pour le patient, les actions menées par les industriels ont permis d'éviter la rupture de stock dans 76% des cas de tensions observés.

⁶ Voir le glossaire à la fin du document.

Retours d'expérience de la crise Covid-19

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. Étaient 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 explosé : +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). 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. 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'État. Pour les 5 molécules les plus utilisées en réanimation (atracurium, cisatracurium, rocuronium, midazolam et propofol), une répartition des stocks d'État dans les établissements de santé a été organisée.

PARTIE III - AGIR RAPIDEMENT SUR 7 AXES PRIORITAIRES

Pour établir la prochaine feuille de route du gouvernement, les Entreprises du Médicament proposent de travailler sur 7 axes prioritaires, avec des mesures nationales et internationales, court-terme et moyen-terme, prises par les Pouvoirs Publics et/ou les acteurs de la chaîne du médicament.

1. **Établir la liste des médicaments critiques à sécuriser de façon prioritaire**

Il est essentiel et urgent d'élaborer la liste des médicaments critiques, sur la base de critères de santé publique (criticité du besoin/existence d'alternatives ne modifiant pas l'organisation des soins) et industriels (fragilité de la production). Cette liste doit être établie par les pouvoirs publics en lien avec les sociétés savantes, et permettra de cibler les actions à conduire pour sécuriser le marché français.

2. **Optimiser la transparence et la qualité de l'information entre les acteurs**

Il est nécessaire de disposer d'une meilleure visibilité sur les états de stocks des médicaments en tension ou rupture sur l'ensemble de la chaîne d'approvisionnement et d'assurer la diffusion d'une information fiable et harmonisée aux acteurs de la chaîne pharmaceutique, aux professionnels de santé et aux patients.

3. **Mobiliser les autorités sur des mesures d'optimisation réglementaire**

Les Entreprises du Médicament appellent à mettre en place les dispositifs réglementaires permettant de fluidifier la production en cas de tension, de faciliter les transferts de stocks entre états de l'Union et/ou la constitution de stocks européens et de limiter l'exportation parallèle. Enfin, il paraît important de prendre en compte la spécificité du médicament dans l'application des réglementations environnementales.

4. **S'assurer de la convergence des législations en Europe**

Il faut définir des règles harmonisées entre la France et l'Europe pour le suivi des difficultés d'approvisionnement et éviter la superposition des législations. Grâce à son mandat renforcé, l'EMA peut faciliter une réaction coordonnée au niveau de l'UE en ce qui concerne les crises sanitaires et les risques de pénuries.

5. **Redynamiser l'investissement et pérenniser l'outil industriel pour renforcer l'autonomie stratégique**

Pour produire en plus grande quantité des médicaments sur le territoire, il faut avant tout investir dans les capacités de production existantes pour les moderniser ou en créer de nouvelles. Il est essentiel de soutenir l'investissement industriel et de garantir la pérennité économique des entreprises, afin de renforcer l'autonomie stratégique que ce soit pour conserver notre savoir-faire sur la production chimique et accroître nos capacités existantes, ou bien pour attirer sur notre territoire la recherche et la production des thérapies innovantes d'avenir.

6. **Ajuster les prix et les conditions d'achat des médicaments aux réalités économiques du marché**

Les politiques tarifaires actuelles, notamment pour les produits les plus matures, ont abouti à des baisses de prix de plus en plus importantes, entraînant *in fine* la délocalisation d'une partie de notre production et des difficultés économiques pour de nombreuses entreprises sur le territoire. Il faut mettre en place des mesures d'urgence et de moyen terme pour les médicaments en situation de vulnérabilité économique afin de sécuriser l'approvisionnement et favoriser le marché français.

7. **S'assurer d'un pilotage au plus haut niveau de l'État**

La prévention et la lutte contre les ruptures d'approvisionnement, qui croise des enjeux sanitaires, économiques et industriels, ne peut s'inscrire que dans une approche coordonnée et interministérielle.

Parmi les mesures intégrant ces 7 axes, certaines revêtent une urgence particulière avec un périmètre national.

La liste de médicaments critiques à sécuriser de façon prioritaire

Le Leem propose d'avoir une vision clinique des ruptures au-delà de la vision logistique et organisationnelle afin d'adopter une approche spécifique plutôt que systématique.

- Mettre en œuvre des mesures ciblées sur les produits critiques (approche basée sur le risque), telles que des plans de prévention des pénuries et des stocks de sécurité de produits non finis au niveau européen. La criticité des produits doit être évaluée sur la base du risque pour le patient, par exemple la probabilité d'une pénurie, la gravité de l'affection/l'intérêt thérapeutique, la disponibilité d'un traitement alternatif sur le marché.

L'enjeu de transparence de l'information pour anticiper et gérer les situations de tensions

Afin d'optimiser la transparence et la qualité de l'information entre les acteurs, il est urgent de coordonner et d'harmoniser l'information sur les tensions/ruptures issue des différents vecteurs existants, afin de permettre aux professionnels de santé d'ajuster au mieux la prise en charge des patients.

- Généraliser l'usage de la plateforme TRACStocks.
- Mettre en place un « connecteur » des informations sur les disponibilités en cas de tensions.
- Coordonner et harmoniser l'information mise à disposition sur les tensions/ruptures.
- Explorer les possibilités d'exploitation des données de la sérialisation pour assurer un suivi de la localisation des stocks.

La revalorisation économique et le soutien à l'investissement industriel

La politique de prix des médicaments en France est dans un certain nombre de situations un élément aggravant des pénuries.

Trois mesures peuvent être prises sans délai pour prendre en compte le modèle économique contraint par la commande publique du médicament :

- Réhausser le prix des médicaments en situation de vulnérabilité économique : sur la base de la liste de médicaments critiques établie, conduire des hausses de prix ciblées avec un objectif de cohérence avec les prix EU.
- Permettre des hausses de prix pour les MITM en situation de vulnérabilité économique, dans le champ conventionnel en élargissant les critères de motivation (inflation) et avec un délai de réponse contraint du CEPS.
- Définir les règles d'application de l'instruction DGOS de mai 2022 sur les appels d'offres hospitaliers et encadrer les niveaux des achats pour compte.

Des augmentations de prix pour certains MITM ont d'ores et déjà été décidées dans d'autres pays européens comme l'Allemagne et le Portugal, ou encore la Suède afin de lutter contre les ruptures d'approvisionnement.

En Allemagne

- Un ensemble de mesures, législatives et non législatives, ciblant particulièrement les médicaments pédiatriques, les anticancéreux, les antibiotiques et les antipyrétiques, va être mis en place en 2023, pour les médicaments pour lesquels peu de fournisseurs sont présents sur le marché et pour lesquels l'offre risque de se raréfier jusqu'à 50% (seuls les médicaments génériques seraient concernés).

- De nouveaux critères s'inscriront dans les contrats de remises pour valoriser l'implantation industriel dans l'UE (concernerait aussi bien la production de l'API que les différentes étapes de fabrication médicament).

Au Portugal

- Le ministre de la Santé du Portugal a annoncé une série de mesures pour lutter contre les pénuries de médicaments dont une augmentation de 5% du prix des médicaments dont le prix est inférieur à 10 euros ; et une augmentation du 2% pour les médicaments dont le prix est compris entre 10 et 15 euros. Cette mesure concerne tous les médicaments remboursables, princeps et génériques.

Enfin, le soutien à l'investissement industriel est essentiel pour renforcer l'autonomie stratégique en matière sanitaire de la France et de l'Europe.

En France, il faut saluer les investissements et les projets portés par le Plan France Relance. Dans ce cadre, 18 projets de rapatriement d'une production de principes actifs ou d'ingrédients ont été retenus, avec 35 molécules concernées. Un renforcement des aides d'État ciblées, réalisé en coordination avec d'autres initiatives européennes, et la mise en place de dispositifs d'exonération fiscale, sont des conditions nécessaires pour soutenir l'investissement industriel sur le territoire.

Les entreprises du médicament ont appelé également à une mise en œuvre « effective » de l'article 65 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2022 – ou « critère industriel » – promise par le gouvernement au mois de février. Ce critère permet la prise en compte de la sécurité d'approvisionnement du marché français lors de la fixation des prix de vente au public des médicaments

Les Entreprises du Médicament s'engagent

Les Entreprises du Médicament espèrent que ces nouvelles propositions seront entendues et viendront nourrir la feuille de route du gouvernement attendue au mois de juin.

Les entreprises sont prêtes à s'engager pour renforcer la continuité d'approvisionnement du marché français. Elles s'accordent également pour donner plus de visibilité sur l'état de la disponibilité des médicaments à l'ensemble des acteurs de la chaîne pharmaceutique, dans l'objectif de mieux réguler les stocks et optimiser les messages d'information à destination des différents acteurs. Elles s'engagent à promouvoir et mettre en place, via un tiers de confiance, une solution technique française permettant de connecter l'information sur le niveau de disponibilité des médicaments issue des outils existants pour faciliter l'anticipation et la gestion des actions à conduire en situation de tension d'approvisionnement.

Plan de lutte du Leem contre les ruptures d'approvisionnement en 7 axes assortis d'actions concrètes

Axe 1 : Établir la liste des médicaments critiques à sécuriser de façon prioritaire

1.1 : **Constituer la liste des médicaments prioritaires** : finaliser la définition de la liste des médicaments à criticité thérapeutique initiée par les pouvoirs publics

1.2 : **Mettre en place les mesures de soutien des pouvoirs publics et les contreparties industrielles visant à sécuriser spécifiquement l'approvisionnement du marché français pour ces médicaments**

1.3 : **S'assurer de la convergence d'une liste commune en Europe**

Axe 2 : Optimiser la transparence et la qualité de l'information entre les acteurs

2.1 : **Généraliser l'usage de la plateforme de suivi TRACStocks**, de façon systématique en cas de signalement de tensions/ruptures et en y intégrant les acteurs de la distribution

2.2 : **Mettre en place un « connecteur » des informations sur les disponibilités en cas de tensions** : établir un cahier des charges permettant de relier les systèmes d'information existants entre les différents acteurs

2.3 : **Coordonner et harmoniser l'information sur les tensions/ruptures** issue des différents vecteurs existants, afin de permettre aux professionnels de santé d'ajuster au mieux la prise en charge des patients

2.4 : **Développer l'exploitation du répertoire de données européen sur la sérialisation pour assurer un suivi de la localisation des stocks**

Axe 3 : Mobiliser les autorités sur des mesures d'optimisation réglementaire

3.1 : **Mettre en œuvre des mesures d'assouplissement réglementaire** (variations, importation, étiquetage, extension des péremptions ...) pour limiter les situations de ruptures

3.2 : **Accélérer la mise en place de la e-Notice** pour optimiser l'information (multilingue et/ou adaptée aux besoins spécifiques des utilisateurs)

3.3 : **Interdire l'export par les grossistes de MITM signalés en tension d'approvisionnement ainsi que leurs alternatives** (ou si les niveaux de stocks sont inférieurs à 2 mois)

3.4 : **Anticiper les impacts potentiels des réglementations environnementales sur la disponibilité des médicaments** par une coopération renforcée entre les ministères de la Santé et de la Transition Écologique

Axe 4 : S'assurer de la convergence des législations en Europe

4.1 : **Renforcer le rôle de la France dans la révision de la législation européenne** dans un objectif d'harmonisation (et pour éviter la duplication des opérations) : définitions, PGP, modalités de déclaration et de partage d'information

4.2 : **Assurer une convergence de la liste des médicaments à sécuriser prioritairement en France** avec la liste européenne de médicaments critiques, lorsque celle-ci sera établie

4.3 : **Harmoniser les calendriers vaccinaux**

4.4 : **Réviser la législation française après stabilisation de la législation européenne** pour éviter le cumul avec les dispositions nationales actuelles et ne pas pénaliser le marché français

Axe 5 : Redynamiser l'investissement et pérenniser l'outil industriel pour renforcer l'autonomie stratégique

5.1 : **Renforcer les aides d'État ciblées**, notamment via le PIIEC Santé et le Plan France Relance, pour faciliter la relocalisation de la production de MSIS

5.2 : **Remettre en place le dispositif de suramortissement « Macron »** : dispositif de déduction exceptionnelle de 40 % du prix de revient de l'investissement réalisé sur le territoire français

5.3 : **Mettre en place un dispositif d'exonération fiscale**, applicable aux dépenses liées aux transferts et à l'innovation industriels (développement de nouveaux procédés)

5.4 : **Éviter la surtransposition des règles européennes pour éviter les surcoûts** pour les entreprises diminuant leur compétitivité, notamment sur les questions environnementales (REP Eau, etc.)

5.5 : **Mettre en œuvre l'article 65 de la LFSS 2022**

Axe 6 : Ajuster les prix et les conditions d'achat des médicaments aux réalités économiques du marché

6.1 : **Rehausser sans délai le prix des médicaments en situation de vulnérabilité économique** : sur la base de la liste établie, conduire des hausses de prix ciblées avec un objectif de cohérence avec les prix EU, financées par l'ONDAM mais comptabilisées en dehors du M

6.2 : **Permettre des hausses de prix pour les MITM en situation de vulnérabilité économique**, dans le champ conventionnel (art. 28) en élargissant les critères de motivation (inflation) et avec un délai de réponse contraint du CEPS

6.3 : **Ouvrir la possibilité d'un gel des baisses de prix pour les médicaments** en deçà duquel la viabilité économique n'est plus assurée

6.4 : **Définir les règles d'application de l'instruction DGOS de mai 2022 sur les appels d'offres hospitaliers et encadrer les niveaux des achats pour compte**

Axe 7 : S'assurer d'un pilotage au plus haut niveau de l'État

GLOSSAIRE

Rupture d’approvisionnement	Incapacité pour une pharmacie d’officine ou une pharmacie à usage intérieur d’un établissement (de santé ou médico-social) à dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures.
Rupture de stock	Impossibilité de fabriquer ou d’exploiter un médicament. Ce type de rupture peut avoir plusieurs explications : le médicament ne peut pas être fabriqué, ou il n’est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n’est pas totalement conforme aux normes exigées ou alors la capacité de production est insuffisante pour répondre à la demande du marché.
Tension d’approvisionnement	Le fabricant dispose d’une quantité insuffisante de médicaments, d’où une incapacité temporaire à fournir le marché à hauteur des besoins. 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.
MITM	Médicaments d’Intérêt Thérapeutique Majeur. 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.
MISS	Médicaments d’Intérêt Sanitaire et Stratégique. Médicaments parmi les plus indispensables et difficilement remplaçables, conduisant à une perte de chance immédiate pour le patient en cas d’indisponibilité, donc à sécuriser prioritairement.