



HAL
open science

Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation

Yacine Sautreau

► **To cite this version:**

Yacine Sautreau. Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02966828

HAL Id: dumas-02966828

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966828v1>

Submitted on 14 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 9 septembre 2019
par
Yacine SAUTREAU

Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation

JURY

Président : **M. Eric BEYSSAC**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse : **Mme Magali VIVIER**

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membre : **M. Matthieu BENOIT**

Pharmacien Assurance Qualité,
Laboratoires Bouchara-Recordati

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 9 septembre 2019
par
Yacine SAUTREAU

Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation

JURY

Président : **M. Eric BEYSSAC**

Professeur des Universités,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Directeur de thèse : **Mme Magali VIVIER**

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membre : **M. Matthieu BENOIT**

Pharmacien Assurance Qualité,
Laboratoires Bouchara-Recordati

*A mes grands-parents,
Je n'oublierai pas d'où je viens, vous êtes dans mon cœur à jamais*

*A André MESPOULHE,
Toutes mes pensées t'accompagnent dans les épreuves difficiles que tu traverses*

Aux membres du jury

Eric BEYSSAC, Président du Jury

Depuis les bancs de l'auditorium en première année jusqu'à maintenant, quelques années plus tard, je garderai de très bons souvenirs de vos cours à la faculté de pharmacie. J'ai eu la chance de pouvoir apprécier votre excellente pédagogie. En effet, la passion pour les matières que vous enseignez en rend l'apprentissage agréable et facile.

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Magali VIVIER, Directrice de thèse

En vous impliquant dans de nombreux projets, vous avez su faire évoluer la filière Industrie de la faculté de pharmacie. Merci pour tout ce que nous avons pu réaliser : les projets, les présentations, les conférences, les rencontres, les visites d'entreprises, les simulations d'entretiens.

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer mon travail de thèse. L'aide que vous m'avez apportée m'a permis d'approfondir mon sujet et de finaliser mon travail.

Merci à tous les deux pour votre implication au sein de l'AEPIC.

Matthieu BENOIT, Relecteur et ami

Depuis l'école maternelle, nous sommes restés toujours proches. Tu as toujours été un ami fidèle et bienveillant, présent dans les bons comme dans les mauvais moments. Je ne te remercierai jamais assez de ce que tu as fait pour moi en me donnant une motivation pour reprendre les études.

Merci d'avoir accepté de relire mon travail et de faire partie de mon jury de thèse.

A mes proches

Maman,

Tu es la mieux placée pour savoir quelles épreuves j'ai pu traverser et les difficultés que j'ai dû surmonter pour en arriver là. Si j'ai réussi, c'est grâce à toi, tu es mon modèle de persévérance et de courage. Je profite de cette occasion pour te remercier du fond du cœur pour tout ce que tu as fait pour moi. Aussi, je suis fier de pouvoir te présenter mon travail.

Stéphanie,

J'ai eu la chance de croiser ta route pendant les études, et depuis ce jour, tu embellis ma vie. Je suis heureux que nous partagions, entre autres choses, le même engagement pour la santé publique. Merci de ton soutien au quotidien, tes conseils, ton écoute...merci d'être là tout simplement, à mes côtés. Cette thèse représente la fin d'un cycle et le début d'un nouveau, le plus beau reste à écrire à deux.

Ma famille, mes amis,

La vie n'est pas un long fleuve tranquille, les études de pharmacie non plus. C'est une aventure humaine qui nous rassemble et resserre les liens qui nous lient. Merci à tous pour les moments partagés ensemble, et ceux à venir. Vos encouragements m'ont permis de faire tomber les barrières qui me retenaient et aller jusqu'au bout de mon projet. Aujourd'hui, je suis heureux de pouvoir vous rassembler pour célébrer le succès de ces nombreuses années d'études. Les absents ne perdent rien pour attendre :p

TABLE DES MATIERES

LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : Le contexte français : données chiffrées et conséquences des pénuries de médicaments	13
1. Un constat alarmant : les ruptures d’approvisionnement en médicaments sont de plus en plus nombreuses.....	13
1.1. Enquête France Assos Santé : le point de vue des patients	13
1.2. Les chiffres officiels de l’ANSM	15
1.3. Etude du CLAPS : reflet de la situation à l’hôpital	19
1.4. Situation à l’officine : les données du DP-Ruptures	20
2. Les conséquences des ruptures d’approvisionnement en médicaments.....	22
2.1. Préjudice pour le patient et perte de confiance envers l’industrie pharmaceutique	22
2.2. Le coût financier et humain des ruptures d’approvisionnement en médicaments ..	23
2.2.1. Pour l’industriel	23
2.2.2. A l’hôpital.....	24
PARTIE 2 : Quelles sont les causes des ruptures d’approvisionnement en médicaments ?	26
1. La chaîne du médicament	26
1.1. Production.....	28
1.1.1. Fabricants de substances actives	28
1.1.2. Fabricants de médicament produit fini	28
1.2. Distribution	29

1.2.1.	Dépositaires	29
1.2.2.	Grossistes-répartiteurs	30
1.3.	Mise à disposition du médicament.....	30
1.3.1.	Mise à disposition du médicament à l'officine.....	30
1.3.2.	Mise à disposition du médicament à l'hôpital	31
2.	Facteurs économiques	32
2.1.	Le prix du médicament et son influence le marché.....	32
2.1.1.	La fixation du prix du médicament remboursable en France	32
2.1.2.	Différentiel de prix et exportation parallèle en Europe	33
2.1.3.	Le prix des médicaments anciens.....	35
2.2.	Approvisionnement en matières premières, délocalisation et forte dépendance de l'Europe vis-à-vis de l'Asie.....	37
2.3.	Approvisionnement en médicaments et difficulté d'anticipation des besoins.....	41
2.4.	Les achats hospitaliers : effets délétères des appels d'offres	43
2.4.1.	Les appels d'offres créent des monopoles.....	46
2.4.2.	Les appels d'offres altèrent la prévisibilité de la demande.....	46
2.4.3.	Défaillance du fournisseur : un surcoût important	47
3.	Facteurs réglementaires.....	49
3.1.	Cadre réglementaire des AMM et variations d'AMM	50
3.2.	Conditionnement et étiquetage	52
4.	Facteurs liés à la production	54
5.	Facteurs qualité.....	56

PARTIE 3 : Evolutions et apports de la législation française. Quels leviers d'action pourraient permettre de sécuriser l'approvisionnement du marché français ? 59

1.	Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011	59
2.	Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012.....	62

2.1.	Obligations réglementaires des laboratoires exploitants.....	62
2.2.	Obligations réglementaires des grossistes-répartiteurs.....	63
3.	Loi 2016-41 du 26 janvier 2016.....	65
3.1.	Définitions.....	65
3.2.	Les apports de la loi 2016-41 et du décret 2016-993.....	66
3.3.	Les nouvelles obligations de la loi 2016-41 du 26 janvier 2016.....	67
3.3.1.	Nouvelles obligations des industriels du médicament :.....	67
3.3.2.	Nouvelles obligations des grossistes-répartiteurs :	68
4.	Discussion.....	70
4.1.	Les PUI face aux pénuries	71
4.2.	L'envers de la mondialisation de la production et du marché pharmaceutique ..	72
4.3.	Les médicaments anciens : un cas à part.....	74
4.4.	Vers un modèle de flexibilité réglementaire à l'américaine ?.....	76
4.5.	De l'importance de la coordination au niveau européen.....	78
	CONCLUSION	81
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	83
	ANNEXES	90
	Annexe I : Infographie DP-Ruptures	90
	Annexe II : Consommation de soins et de biens médicaux en France	91
	Annexe III : Lettre d'avertissement aux professionnels de santé concernant les précautions d'emploi d'une spécialité injectable suite à un à un défaut qualité, FDA, Mai 2018	92
	Annexe IV : Responsabilités du Pharmacien Responsable comparées à celles de l'EU QP (personne qualifiée européenne).....	99

LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Modalités des variations d'AMM en Europe	51
Figure 1 : Signalements de ruptures et de tensions d'approvisionnement de médicaments en France	16
Figure 2 : Principales classes thérapeutiques touchées par les ruptures d'approvisionnement en 2017 (source : le Leem)	17
Figure 3 : Evolution du nombre de signalements de ruptures d'approvisionnement entre 2014 et 2017.....	18
Figure 4 : Les aires thérapeutiques touchées par les ruptures d'approvisionnement à l'hôpital	19
Figure 5 : Nombre de références CIP déclarées en rupture via le DP-Ruptures (3)	21
Figure 6 : Durée médiane des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine via le DP-Ruptures (3).....	21
Figure 7 : Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament.....	27
Figure 8 : Importation parallèle de médicaments au sein de l'Union européenne en 2015 (18)	34
Figure 9 : Sites de production de substances actives pharmaceutiques pour les médicaments commercialisés dans l'espace économique européen	39
Figure 10 : Suivi du nombre de situations d'indisponibilités de médicaments au sein de l'AP-HP ayant entraîné le déclenchement d'une procédure d'exécution aux frais et risques (32)	47
Figure 11 : Raisons à la dynamique d'investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France pour 2017 et 2018 (42).....	57
Figure 12 : Apports de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et du décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 dans la gestion des pénuries de médicaments (66)	64
Figure 13 : Apports de la loi 2016-41, du décret 2016-993 et des arrêtés du 26 et du 27 juillet 2016 dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.....	69
Figure 14 : Nombre de ruptures d'approvisionnement signalées et évitées aux Etats-Unis entre 2011 et 2017 (65)	80

LISTE DES ABREVIATIONS

Ageps :	Agence générale des équipements et produits de santé
ALD :	Affection longue durée
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANSM :	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP :	Assistance publique - Hôpitaux de Paris
ARS :	Agence régionale de santé
ASMR :	Amélioration du service médical rendu
BOAMP :	Bulletin officiel d'annonce des marchés publics
BPF (GMP) :	Bonnes pratiques de fabrication (Good manufacturing practices)
BPPV :	Bonnes pratiques de pharmacovigilance
CEPS :	Comité économique des produits de santé
CIP :	Code identifiant de présentation
CLAPS :	Club des acheteurs de produits de santé
CMS :	Etat membre concerné (Concerned member state)
CNOP :	Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens
CTD :	Common technical document
DCE :	Dossier de consultation des entreprises
DCP :	Decentralised procedure
DDM :	Demande de modification
DGOS :	Direction générale de l'offre de soins
EFPIA :	Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques

EMA	:	Agence européenne du médicament
GHT	:	Groupement hospitalier de territoire
HAS	:	Haute autorité de santé
HMA	:	Head of medicines agencies
ICH	:	International council on harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use
JOUE	:	Journal officiel de l'Union européenne
MITM	:	Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
MRP	:	Procédure de reconnaissance mutuelle (Mutual recognition procedure)
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PCA	:	Pharmacie centrale des armées
PGP	:	Plan de gestion des pénuries
PHARE	:	Performance hospitalière pour des achats responsables
PUI	:	Pharmacie à usage interne
QRD	:	Quality review of documents
RCP	:	Résumé des caractéristiques du produit
Resah	:	Réseau des acheteurs hospitaliers
RMS	:	Etat membre de référence (Reference member state)
SMR	:	Service médical rendu
UE	:	Union européenne
UNCAM	:	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UniHA	:	Coopérative des acheteurs hospitaliers

INTRODUCTION

Tandis que les pénuries de médicaments sont de plus en plus médiatisées, l'opinion publique montre une méfiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. Néanmoins, le problème soulevé ici semble bien plus complexe, nous verrons qu'il fait intervenir de nombreux facteurs.

Les pénuries de médicaments sont un sujet d'actualité mais la problématique n'est pas nouvelle. En 1915, la France connaît une pénurie de médicaments (1). Au début du XX^{ème} siècle, l'Allemagne domine le marché mondial des produits chimiques à usage pharmaceutique grâce à sa capacité d'innovation mais aussi grâce aux partenariats public-privés et à la législation allemande qui favorise la recherche et le développement industriel. La guerre mit en exergue la dépendance des autres pays européens vis-à-vis de l'Allemagne. La pénurie de médicament stimule alors la recherche et amène la découverte de produits chimiques souvent très toxiques, dont la commercialisation doit passer par une étape de contrôle. Sur ce plan, le retard de la législation française du médicament est manifeste. Ainsi, la pénurie de médicaments déclenchée par la première guerre mondiale a permis une prise de conscience et un changement de stratégie industrielle pharmaceutique en France mais également dans d'autres pays d'Europe (notamment le Royaume-Unis). Elle a mis en évidence les insuffisances de la réglementation et l'importance de l'encadrement des conditions d'activité de l'industrie pharmaceutique par les pouvoirs publics.

Un siècle après, l'échiquier international a changé mais les situations de pénuries sont encore et plus que jamais d'actualité. En 2017, la France a connu un nombre record de ruptures et risques de ruptures d'approvisionnement de médicaments, avec 538 signalements auprès de l'ANSM concernant des médicaments essentiels.

Les professionnels concernés ainsi que les pouvoirs publics ont donc entrepris de se saisir du sujet des indisponibilités de médicaments, qui revêt une importance cruciale et menace la santé publique. L'Académie Nationale de Pharmacie a publié en juin 2018 un rapport sur l'indisponibilité des médicaments. La même année, le Sénat a mené à bien une mission d'information qui s'est conclue fin-septembre par l'examen du rapport d'information

n°737 sur la pénurie de médicaments et de vaccins. Ces rapports ont permis de dresser un état des lieux des situations de pénuries, et notamment de leurs conséquences, puis de proposer une liste de mesures visant à répondre à l'ensemble des causes.

En tant que professionnel de santé, je me sens concerné par le sujet des pénuries de médicaments et souhaite dans ma thèse m'y intéresser de plus près afin d'en saisir tous les contours. J'utiliserai mes différentes lectures pour enrichir le développement et y apporter autant de précisions que nécessaire à la bonne compréhension du problème. Je tenterais ainsi de répondre aux questions suivantes :

Quelles sont aujourd'hui les causes des pénuries de médicaments ? et Quels sont les moyens de lutte contre les ruptures d'approvisionnement en France ?

PARTIE 1 : Le contexte français : données chiffrées et conséquences des pénuries de médicaments

1. Un constat alarmant : les ruptures d’approvisionnement en médicaments sont de plus en plus nombreuses

1.1. Enquête France Assos Santé : le point de vue des patients

Une récente enquête de l’institut BVA pour France Assos Santé¹ montre qu’un français sur quatre (25%) a déjà été confronté à une pénurie de médicament. Ce taux, déjà important, monte à 31% pour les patients en affection longue durée (ALD) ! (à mettre en relation avec leur consommation plus importante en médicaments) (2).

L’enquête a été réalisée du 29 novembre au 1^{er} décembre 2018, par téléphone, sur un échantillon de 955 répondants, représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus. Cet échantillon a été constitué d’après la méthode des quotas : sexe, âge, profession du chef de famille, région de résidence et catégorie d’agglomération. Pour chacune des questions posées, la réponse « ne se prononce pas » n’était pas suggérée.

C’est naturellement chez son pharmacien que le patient est directement confronté à la pénurie de médicament. Lorsque l’ordonnance d’un patient comporte un ou plusieurs médicaments en rupture d’approvisionnement, le pharmacien se voit dans l’impossibilité de délivrer ces spécialités. Il a la possibilité de substituer le médicament manquant par un équivalent (s’il en existe en stock), il doit alors en avertir le patient. Selon les résultats de l’enquête, cette situation est plus souvent vécue en officine qu’à l’hôpital (22% à l’officine contre 3% à l’hôpital). Toutefois, ces résultats sont à analyser du point de vue du patient et ne signifient pas que les ruptures d’approvisionnement épargnent le milieu hospitalier. En réalité, les substitutions dues à des indisponibilités de médicaments à l’hôpital sont le plus souvent

¹ France Assos Santé regroupe 80 associations nationales de patients et d’usagers du système de santé. Créée en 2017, elle a pour vocation de former les représentants d’usagers, d’observer et de veiller au bon fonctionnement et à l’équité du système de santé, d’informer les usagers sur leurs droits et de les représenter au niveau local ou national. (73)

faites sans que les patients en soient informés, ce qui explique cette importante différence statistique.

Les patients interrogés estiment que la pénurie de médicament a eu un impact non-négligeable sur le suivi de leur traitement. Près de la moitié d'entre eux ont bénéficié de la mise en place d'une alternative thérapeutique, toutefois cette situation est vécue comme anxiogène et génère, dans 14% des cas, une augmentation des symptômes de la maladie. C'est particulièrement vrai pour les pathologies avec une dimension psychosomatique et c'est sans doute ce qui a été observé lors de la mise en place de la nouvelle formule du Levothyrox® qui s'est accompagnée chez les patients d'effets « paradoxaux ».

Le niveau d'information sur les pénuries de médicaments semble perfectible puisque moins d'un français sur deux s'estime bien informé. Lorsqu'ils le sont, un tiers d'entre eux déclare avoir reçu l'information par le pharmacien d'officine et un tiers par le médecin traitant. De fait, ces acteurs de santé sont les mieux placés pour informer les patients de par leur expertise scientifique et leur interaction directe avec les patients.

La grande majorité des patients interrogés désignent l'industrie pharmaceutique comme la grande responsable des pénuries de médicaments. Cette étude reflète donc un climat de défiance particulier envers l'industrie pharmaceutique. Les autres raisons évoquées arrivent en effet très loin derrière et mettent en causes les pouvoirs publics, les grossistes-répartiteurs, le pharmacien d'officine et le médecin.

Les rumeurs et fausses informations jouent un rôle dans la désinformation de l'opinion publique. Elles alimentent la lecture d'utilisateurs de plus en plus méfiants, en quête de repères. Hélas, les fausses informations circulent librement sur internet, si bien qu'il est difficile de s'informer et de se forger une opinion éclairée. Il est vrai que l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé ont pu être impliquées dans des scandales sanitaires. C'est pourquoi il est important qu'elles prennent leur part de responsabilité et fasse preuve de plus de transparence sur leur fonctionnement et d'une meilleure communication envers les usagers de santé.

Le sujet des pénuries de médicaments soulève le manque de confiance de l'opinion publique envers l'industrie pharmaceutique et rappelle combien la transparence est nécessaire à ce niveau. Du point de vue de l'image de l'industrie pharmaceutique, cela montre également qu'il est important de se saisir du sujet des pénuries de médicaments, afin de ne pas dégrader encore un peu plus la confiance des usagers.

1.2. Les chiffres officiels de l'ANSM

En France, le nombre de signalements de ruptures ou de tensions d'approvisionnement a atteint un niveau record en 2017. Dans son rapport d'activité de 2016, l'ANSM indique que ce chiffre tendait à se stabiliser depuis 2013. L'année 2017 pourrait ainsi représenter un décrochage doublement inquiétant avec une hausse significative de plus de 32% : soit 538 signalements en 2017 contre 405 en 2016. Et surtout le fait que ces déclarations concernent principalement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) (432 déclarations sur les 538 enregistrées), pour lesquels il n'existe pas toujours d'alternative médicamenteuse. Ces médicaments étant principalement utilisés à l'hôpital, c'est à ce niveau que le nombre de ruptures et tensions d'approvisionnement a explosé. Néanmoins, l'officine connaît également son lot de ruptures d'approvisionnement, concernant aussi bien les MITM que les autres médicaments. Il s'agit donc d'un phénomène global qui touche l'ensemble des produits pharmaceutiques et dont les multiples causes s'entremêlent, rendant l'appréhension et la résolution d'autant plus complexe.

Ci-après, les données des rapports d'activité de l'ANSM permettent de visualiser l'évolution du nombre de signalements de ruptures et de tensions d'approvisionnement de médicaments en France depuis 2013 (Figure 1). L'obligation de déclaration datant du 28 septembre 2012 (décret n°2012-1096), les chiffres antérieurs à cette année sont difficilement exploitables.

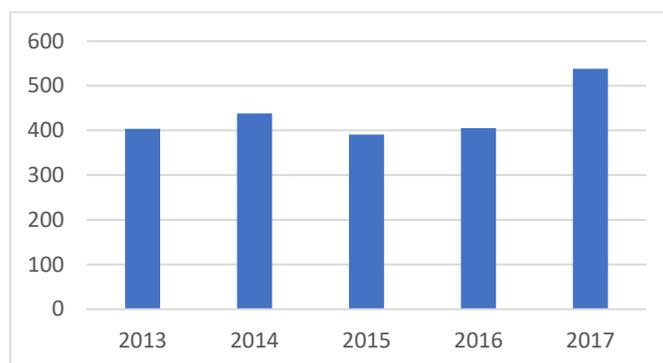


Figure 1 : Signalements de ruptures et de tensions d'approvisionnement de médicaments en France

Les classes thérapeutiques les plus impactées sont les anticancéreux, les anti-infectieux (principalement les antibiotiques et les vaccins), les produits anesthésiants, les médicaments du système nerveux central (dont les traitements de l'épilepsie et de la maladie de Parkinson) et les médicaments dérivés du sang (Figure 2 et Figure 3). On constate immédiatement la grande variété des produits faisant l'objet de pénuries, dont les médicaments anciens -qui représentent une part importante des classes précitées, notamment les antibiotiques et anticancéreux- semblent particulièrement impactés.

Concernant la forme galénique, les spécialités injectables sont les plus touchées. Elles représentent la moitié des MITM déclarés en rupture ou en tension d'approvisionnement en 2017. Ce qui nous amène à considérer la complexité du processus de fabrication et de contrôle qualité, comme un facteur de risque supplémentaire dans l'approvisionnement en médicaments.

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

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

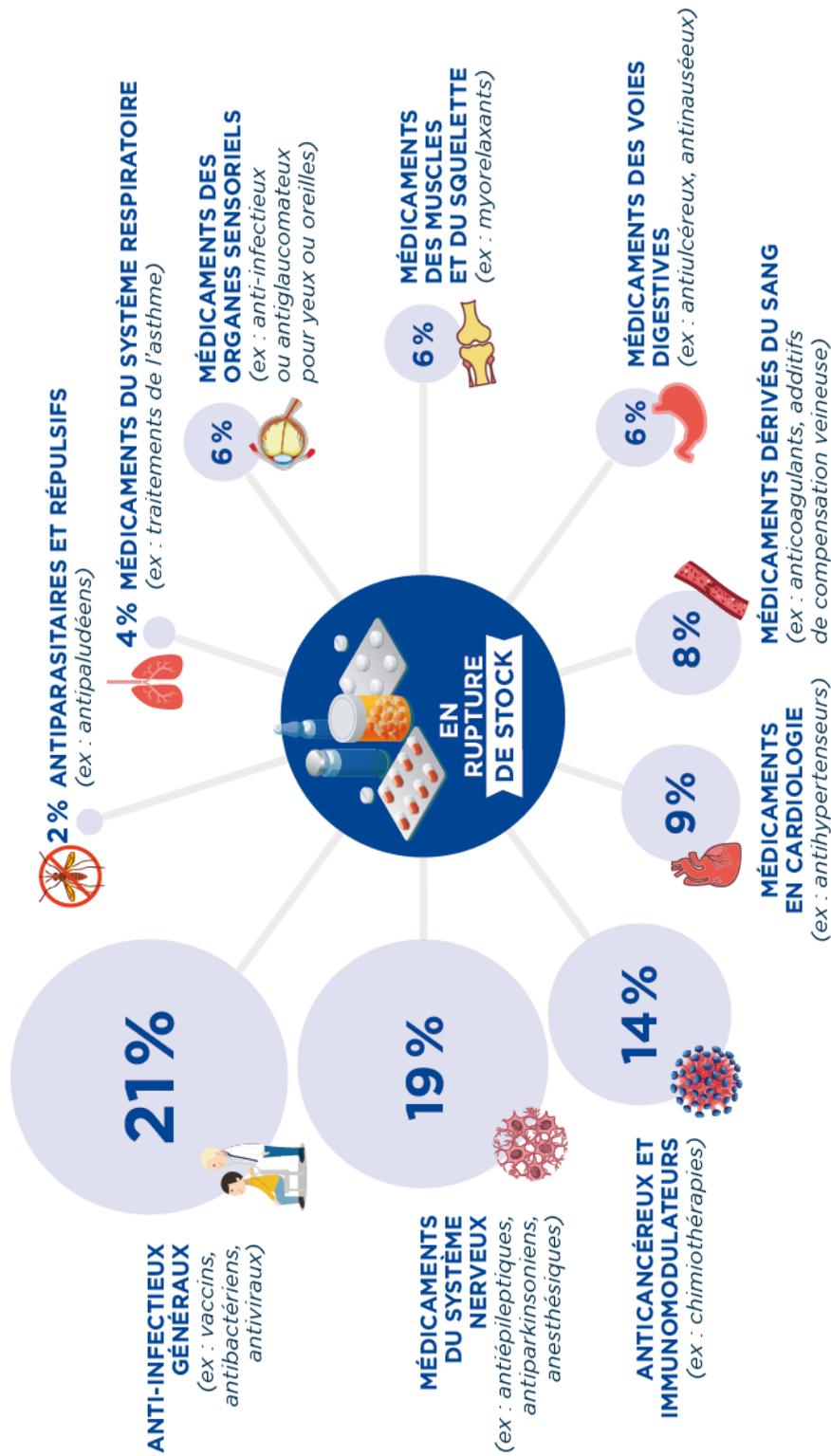


Figure 2 : Principales classes thérapeutiques touchées par les ruptures d'approvisionnement en 2017 (3)

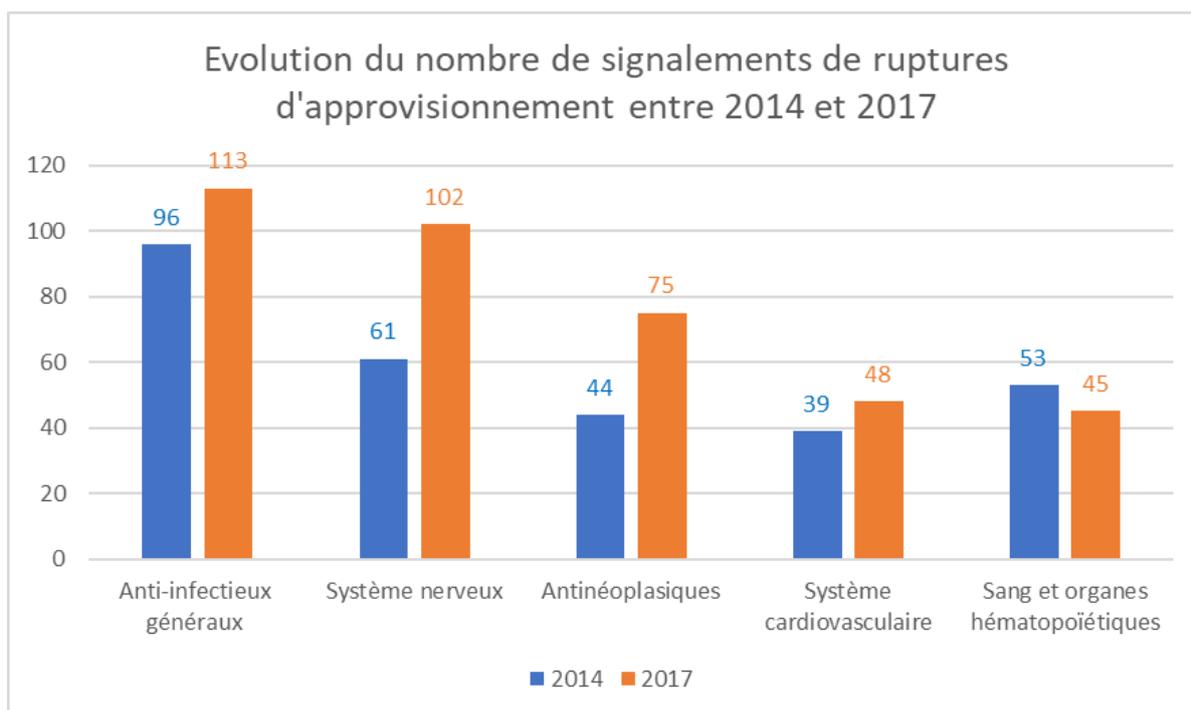


Figure 3 : Evolution du nombre de signalements de ruptures d'approvisionnement entre 2014 et 2017

Ces données mettent en évidence l'importance relative des anti-infectieux généraux à usage systémiques (dont les vaccins) et l'augmentation des ruptures d'approvisionnement sur les antinéoplasiques et immunomodulateurs et les médicaments du système nerveux.

La durée moyenne des ruptures constatées en 2017 est de 14 semaines tandis que la médiane se situe à 7,5 semaines. Ce qui signifie qu'il y a autant de ruptures qui durent moins de 7,5 semaines, que de ruptures qui durent plus longtemps (3).

1.3. Etude du CLAPS : reflet de la situation à l'hôpital

Les chiffres de l'étude menée par le CLAPS² en 2017 reflètent la situation à l'hôpital. Cette étude a eu lieu entre janvier et octobre 2017 et avait pour objectif d'identifier les laboratoires, les aires thérapeutiques et les produits les plus fortement touchés par des ruptures d'approvisionnement.

Les résultats de cette enquête font ressortir qu'environ deux tiers des ruptures d'approvisionnement touchent les trois classes médicamenteuses que sont : les antibiotiques (22%), les anticancéreux (22%) et médicaments de l'anesthésie réanimation (18%). Le diagramme ci-après illustre à la fois l'importance des ruptures d'approvisionnement dans les trois classes médicamenteuses précitées et le fait que ces phénomènes touchent de nombreuses autres classes de médicaments.

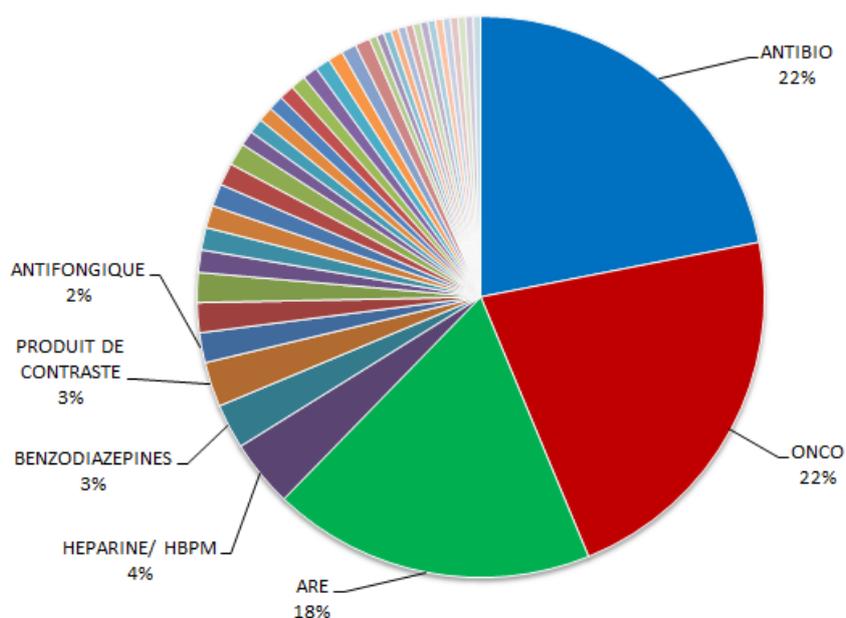


Figure 4 : Les aires thérapeutiques touchées par les ruptures d'approvisionnement à l'hôpital

² Le Club des acheteurs de produits de santé (CLAPS) est une association à but non-lucratif qui regroupe la majorité des organismes d'achat publiques et privés de produits de santé à destination du circuit hospitalier en France. Cette structure créée en 2011 se veut un « lieu d'échanges et de réflexion pour traiter de problématiques communes liées à l'achat de produits de santé ».

1.4. Situation à l'officine : les données du DP-Ruptures

Expérimenté en 2013-2014, puis lancé en 2015 à l'initiative de l'Ordre National des Pharmaciens, le DP-Ruptures (pour Dossier Pharmaceutique – Ruptures) est déployé maintenant dans 60 à 70% des officines (source : Alain DEGUTTE, président de la section A de l'Ordre National des Pharmaciens, conférence sur la pénurie de médicaments organisée par le Cercle d'Hygie le 13/12/2018). Il permet aux pharmaciens de signaler les ruptures d'approvisionnement au pharmacien responsable du laboratoire exploitant concerné et à l'ANSM. Directement intégré au logiciel métier dans les officines, l'outil est également accessible *via* un site internet sécurisé. En outre, le DP-Ruptures permet au laboratoire exploitant de transmettre aux pharmaciens des informations relatives au médicament concerné, telles que la date de retour prévue, les médicaments alternatifs, etc. (cf. Annexe I)

S'il n'agit pas directement sur les ruptures d'approvisionnement, cet outil informatique émet automatiquement un signalement au laboratoire concerné et à l'ANSM. Il a ainsi contribué ces dernières années à améliorer la transmission d'information entre les acteurs du circuit du médicament : les officinaux et pharmaciens exerçant en pharmacie à usage intérieur (PUI³), les laboratoires pharmaceutiques exploitants et les autorités sanitaires. En outre, le DP-Ruptures génère des données qui permettent de quantifier les ruptures d'approvisionnement selon : la classe thérapeutique, le taux de rupture et la durée (moyenne et médiane). Il n'y a pas à ce niveau de distinction entre les MITM et les autres médicaments.

³ Une pharmacie est dite « à usage intérieur » lorsqu'elle exerce son activité au sein d'un établissement de santé ou médico-social.

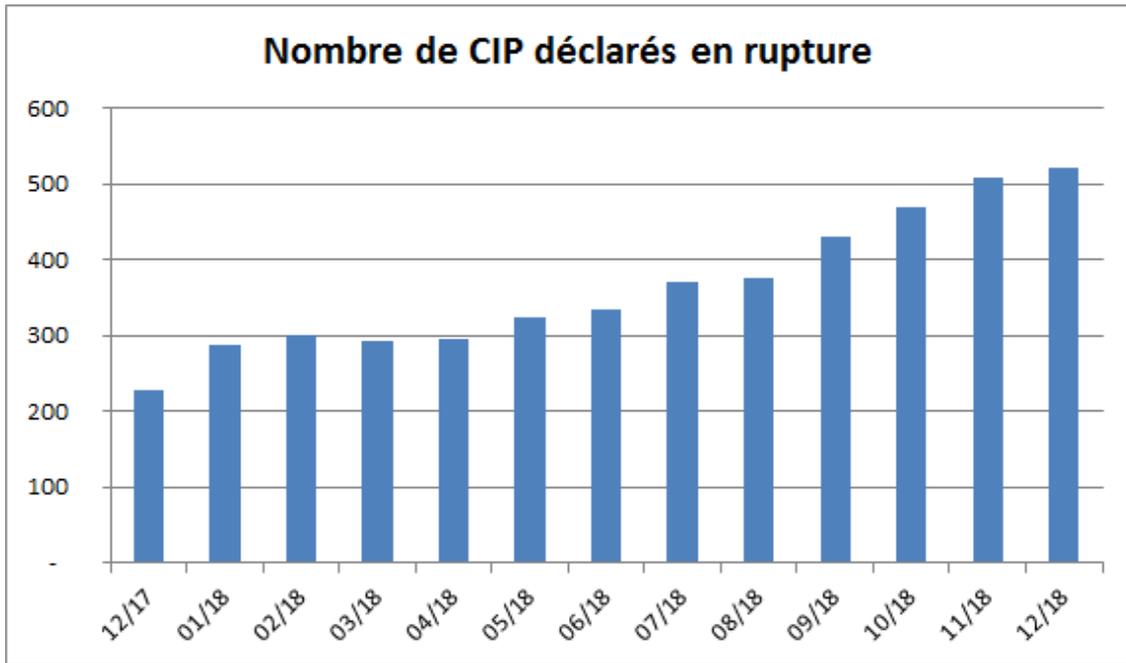


Figure 5 : Nombre de références CIP⁴ déclarées en rupture via le DP-Ruptures (4)

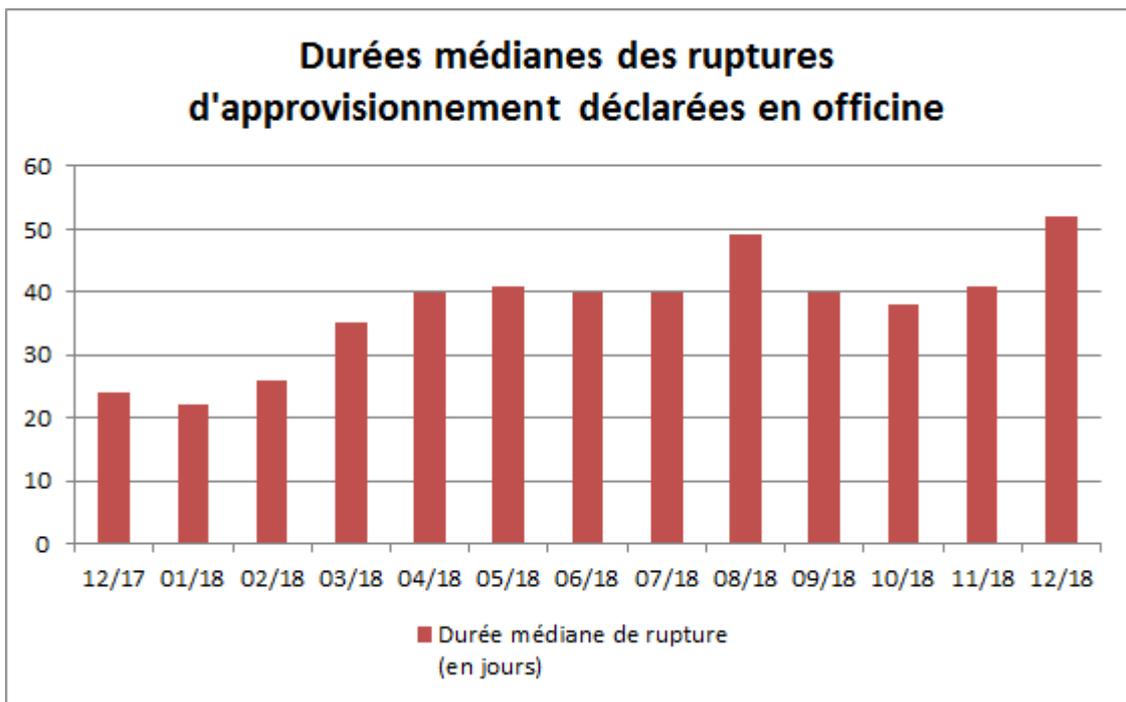


Figure 6 : Durée médiane des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine via le DP-Ruptures (4)

⁴ Code identifiant de présentation. Un code CIP est attribué à chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique, définie par : sa dénomination, sa forme pharmaceutique, son dosage, son conditionnement et la contenance du conditionnement

Du point de vue de la durée d'indisponibilité, ce sont les antiparasitaires et insecticides, et les antiinfectieux généraux à usage systémique (dont les vaccins) qui tirent la moyenne vers le haut. La durée médiane d'indisponibilité est de 112 jours pour les premiers et 152 pour les antiinfectieux. Les vaccins quant à eux apparaissent particulièrement touchés, avec une médiane à 179 jours, soit près de 6 mois ! (source : DP-Ruptures CNOP) Il faut entre 6 et 22 mois pour produire un vaccin (70% de ce temps étant consacré au contrôle qualité), contre quelques semaines à 6 mois en général pour les autres médicaments. On comprend aisément que la complexité et la durée du process de fabrication vont être un facteur aggravant des ruptures d'approvisionnement.

La tendance observée par l'ANSM jusqu'en 2017 se confirme en 2018 puisque le nombre de CIP déclarés en rupture via le portail DP-Ruptures est en augmentation (Figure 5). La durée moyenne d'une rupture est fortement influencée par certaines ruptures qui durent longtemps. La durée médiane est plus représentative de la situation à un moment donné, elle se stabilise autour de 40 jours (Figure 6).

2. Les conséquences des ruptures d'approvisionnement en médicaments

2.1. Préjudice pour le patient et perte de confiance envers l'industrie pharmaceutique

L'indisponibilité du médicament peut avoir des conséquences d'importance très variable pour le patient, du simple inconfort à la perte de chance majeure dans certains cas. Il y a d'une part les « effets d'absence », causés directement par la non-administration du traitement, et les « effets de substitution » liés aux solutions mises en place pour pallier l'indisponibilité du traitement. Ces derniers correspondent aux effets indésirables des traitements de substitution, auxquels le patient n'aurait pas été exposé en situation normale d'approvisionnement.

Ces phénomènes restent relativement peu étudiés dans la documentation scientifique, de par la difficulté méthodologique à relier une situation de rupture de médicament à une conséquence clinique pour le patient. En pharmacovigilance, il existe des critères robustes pour qualifier les effets indésirables des médicaments. En revanche, il n'existe pas de critères pour estimer la perte d'efficacité lors de la mise en place d'un traitement de substitution. Les bonnes pratiques de pharmacovigilance, dont la dernière version date du 5 février 2018, ne mentionnent pas les conséquences du non-usage d'un médicament.

L'indisponibilité du médicament a également une conséquence presque impalpable auprès des patients. Elle est susceptible de dégrader la confiance et l'image qu'ils se font du système de santé et de l'industrie pharmaceutique. Cette dernière n'a pas forcément bonne presse auprès de tous et il existe même un certain climat de défiance. Pour preuve, la grande majorité des patients confrontés à une rupture de stocks de médicament désignent l'industrie pharmaceutique comme la principale responsable. Pourtant, les situations de tension et de rupture de stock ne sont pas en faveur de l'industriel.

2.2. Le coût financier et humain des ruptures d'approvisionnement en médicaments

Les pénuries de médicaments mobilisent à la fois les laboratoires exploitants, les professionnels et les autorités de santé dans la gestion des ruptures de stocks, dans la communication et dans les actions à mener pour retourner à une situation normale d'approvisionnement.

2.2.1. Pour l'industriel

Contrairement à la croyance qui voudrait que les ruptures de stocks de médicaments soient organisées par l'industrie pharmaceutique elle-même, ces situations sont tout aussi délétères pour les laboratoires et s'accompagnent d'un surcoût financier et humain.

La gestion des ruptures de stocks implique le pharmacien responsable et fait intervenir à minima les services supply chain, assurance qualité, information médicale et communication. Les réunions de crises ainsi que la mise en place et le suivi des actions de

contingemment de stocks, représentent une activité plus ou moins chronophage selon la situation du laboratoire. La communication représente également un pan important de la gestion des ruptures de stocks. Lors d'une situation de tension ou de rupture de stock, l'industriel envoie une notification et des documents d'information à l'ANSM et se charge d'informer les professionnels de santé, les grossistes-répartiteurs et le grand public via les médias et les associations de patients.

Le surcoût pour l'industriel est aussi financier, quand le laboratoire livre une commande en urgence ou, sur le marché hospitalier, lorsque la clause d'achat pour compte est engagée. Cette clause permet à l'hôpital qui se retrouve en rupture de médicament auprès de son fournisseur, de s'approvisionner auprès d'un autre laboratoire aux frais et risques du premier. La facture peut s'avérer extrêmement coûteuse pour le laboratoire défaillant. En 2011, l'AP-HP estime que les exécutions aux frais et risques ont entraîné un surcoût de 1 302 007€ aux laboratoires défaillants.

2.2.2. A l'hôpital

Etant donné que les MITM et les spécialités injectables y représentent une large part des médicaments utilisés, l'hôpital est particulièrement vulnérable aux ruptures de stocks en médicaments. Le nombre de signalements à l'ANSM a augmenté fortement en 2017 et concerne principalement des antibiotiques injectables et des anticancéreux.

Lors de tensions d'approvisionnement, il arrive que les commandes passées par les hôpitaux ne puissent pas être honorées, ou le soient de manière incomplète. La gestion des PUI et le fonctionnement des services hospitaliers s'en retrouve déstabilisé. Chaque situation d'indisponibilité du médicament va entraîner des mesures à la fois sur la logistique et sur la dispensation des soins.

Le personnel soignant doit adapter les protocoles de prise en charge en tâchant de prioriser les indications afin d'utiliser les stocks disponibles le plus intelligemment possible. De nombreuses prescriptions doivent être modifiées pour proposer les alternatives thérapeutiques disponibles. Il est alors nécessaire de faire les modifications dans le logiciel de prescription et de dispensation et dans le logiciel de préparation des chimiothérapies.

Le personnel non-soignant de l'hôpital est lui aussi très sollicité en situation de rupture de stock de médicament. Afin d'éviter une rupture franche, l'hôpital peut solliciter les PUI d'autres établissements de soin. La diffusion de l'information auprès du personnel et des patients, les relances des fournisseurs et le suivi des commandes sont très chronophages. Les représentants de l'Ageps estiment que la gestion des ruptures de stocks de médicaments consommerait 16 équivalents temps plein à l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP). (5)

Le manque de visibilité sur la durée de la rupture de stock complique la bonne gestion de la situation par le personnel hospitalier. Le manque de prévisibilité rend difficile la prise de décision sur le recours à une procédure d'exécution aux frais et risques ou la modification d'un protocole de soin par exemple.

PARTIE 2 : Quelles sont les causes des ruptures d'approvisionnement en médicaments ?

Les ruptures d'approvisionnement en médicaments sont une problématique globale éminemment liée à la mondialisation du marché pharmaceutique. Nous allons voir que les facteurs incriminés sont nombreux et intriqués, ce qui rend d'autant plus difficile l'appréhension du sujet dans son ensemble.

1. La chaîne du médicament

En France, la production et la distribution du médicament sont sous monopole pharmaceutique. L'article L4211-1 du code de la santé publique stipule notamment que « la préparation des médicaments destinés à l'usage de la médecine humaine », « la vente en gros, la vente au détail, y compris par internet, et toute dispensation au public des médicaments » sont réservées aux pharmaciens (6).

Le monopole pharmaceutique a pour objectif de privilégier les intérêts de santé publique à la rentabilité. Il s'agit d'un contrat entre l'Etat et le pharmacien ; ce dernier justifie des compétences nécessaires et engage sa responsabilité dans l'exercice de son activité. Le pharmacien est donc présent tout au long de la chaîne de fabrication et de distribution du médicament.

En France, la fabrication, l'importation/exportation et la distribution en gros de médicaments sont alors réservées aux « établissements pharmaceutiques », définis et régis par le code de la santé publique, chapitre IV, titre II, livre I^{er}, cinquième partie. L'ouverture d'un établissement pharmaceutique est soumise à une autorisation délivrée par l'ANSM, après évaluation du dossier de demande et vérification de la conformité des activités avec les Bonnes Pratiques. Les établissements pharmaceutiques sont régulièrement audités par l'ANSM afin de garantir le respect des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), des Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG), et des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance

(BPPV) le cas échéant. C'est le Pharmacien Responsable qui assure le respect des Bonnes Pratiques, partageant la responsabilité civile et pénale avec le dirigeant de l'entreprise (7) (8). La chaîne du médicament, relativement complexe, fait intervenir différents acteurs depuis la production des matières premières jusqu'à la dispensation au patient (Figure 7). Le bon fonctionnement de cette chaîne dépend d'acteurs dont les intérêts doivent converger vers les intérêts de santé publique.



Figure 7 : Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament

L'objectif commun des acteurs de la chaîne du médicament est de mettre à la disposition des patients des médicaments de qualité. D'une manière générale, cette chaîne fonctionne bien et permet grâce à une logistique complexe, d'assurer un approvisionnement rapide et fiable du marché français. Cet exposé ne démontre pas de dysfonctionnement général mais plutôt le fait qu'un incident isolé pourra par effet domino, avoir une incidence sur l'ensemble de la chaîne du médicament.

1.1. Production

1.1.1. Fabricants de substances actives

La fabrication de substances actives pharmaceutiques est un procédé plus ou moins complexe qui fait intervenir plusieurs étapes qui peuvent avoir lieu sur le même site ou sur des sites différents. Les fabricants doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF, ou GMP pour Good Manufacturing Practices) et sont audités par les autorités de santé afin de s'en assurer (9).

La fabrication de la substance active est largement sous-traitée par les firmes pharmaceutiques. Pour des raisons de stratégie industrielle, la production de ces actifs pharmaceutiques s'est concentrée en Asie, où la main d'œuvre est abondante et bon marché et l'environnement réglementaire moins contraignant qu'en France ou en Europe en général.

Cependant, la production de principes actifs pharmaceutiques fait intervenir de nombreux acteurs, dont la grande majorité se trouvent hors Europe. Les deux plus gros pays producteurs, la Chine et l'Inde, ne comptent pas moins de 7200 sites de production, soit 3 fois plus que l'Europe tout entière. Dans ces conditions, il est illusoire de penser que la totalité des sites de production de substances actives pharmaceutiques puissent être inspectés régulièrement par les autorités sanitaires européennes. Quoi qu'il en soit, cela ne dispense en rien le fabricant de médicament de contrôler la matière première à réception afin de s'assurer qu'elle est bien conforme et qu'elle remplit les critères de qualité définis dans le dossier d'AMM.

1.1.2. Fabricants de médicament produit fini

L'article R5124-2 du Code de la santé publique régit les activités des fabricants, des grossistes-répartiteurs et des dépositaires de médicaments. Le fabricant de médicament est responsable de l'achat et du contrôle des matières premières et des articles de conditionnement, des opérations de production, de conditionnement, de contrôle qualité et de libération de lots du produit fini (10). En plus de vérifier la qualité et l'authenticité des matières premières qu'ils utilisent, les fabricants de médicaments doivent veiller à n'utiliser

que des substances actives fabriquées et distribuées conformément aux bonnes pratiques de fabrication et de distribution (9).

Depuis le 1^{er} novembre 2017, il existe pour les établissements pharmaceutiques de fabrication de médicaments, un accord de reconnaissance mutuelle des inspections entre la Food and Drug Administration (FDA) et les autorités sanitaires de huit pays en Europe, dont la France avec l'ANSM (11). Dans le même temps, la FDA publie et tient à jour régulièrement une liste rouge des entreprises pharmaceutiques qui n'opèrent pas en conformité avec les GMP (12). Réactualisée le 30 juillet 2019, cette liste recense 263 sites en contravention, dont plus de 60% en Chine (94 sites) et en Inde (66 sites).

L'intérêt de l'accord de reconnaissance mutuelle des inspections est ainsi de rationaliser les ressources dédiées aux inspections, en déployant plus de moyens dans d'autres régions du monde, c'est-à-dire principalement en Asie, là où les sites présentent un niveau de risque plus élevé. Cette mesure permet *in fine* de renforcer, pour le patient, l'accès à un médicament de qualité, et ce quel que soit le lieu de fabrication de celui-ci.

1.2. Distribution

La chaîne de distribution est organisée de manière à répartir le médicament sur le territoire, pour répondre à la demande des professionnels de santé et des patients. Elle fait intervenir les dépositaires et les grossistes-répartiteurs.

1.2.1. Dépositaires

Les dépositaires de produits pharmaceutiques assurent le stockage de médicaments et de produits de santé en vue de leur distribution en gros et en l'état (10). Ils ne sont pas propriétaires du stock qui leur est confié et agissent en qualité de mandataire du laboratoire titulaire/exploitant pour un secteur géographique et un ensemble de services définis par contrat. Le stock avancé de médicaments doit permettre de faire face à la demande et aux besoins de la zone géographique concernée.

1.2.2. Grossistes-répartiteurs

Les grossistes-répartiteurs sont eux aussi régis par l'article R5124-2 du code de la santé publique (10). A la différence des dépositaires, ils sont propriétaires des stocks de médicaments, qu'ils achètent en vue de leur distribution en gros et en l'état. Leur territoire de répartition est précisé dans le dossier d'ouverture d'un établissement pharmaceutique et fait l'objet d'une demande d'autorisation auprès de l'ANSM.

Les obligations de service public des grossistes-répartiteurs sont détaillées dans la deuxième partie de cette thèse.

1.3. Mise à disposition du médicament

1.3.1. Mise à disposition du médicament à l'officine

A l'officine, le médicament est délivré au détail aux patients selon les dispositions prévues à l'article L5125-1 du code de la santé publique.

Depuis 2013, la vente en ligne de médicaments est strictement encadrée par les articles L5125-33 à 35 du code de la santé publique. Sont autorisés les achats de médicaments non soumis à prescription obligatoire, uniquement sur les sites des pharmacies autorisées dont la liste est disponible sur le site de l'Ordre National des Pharmaciens. Les pharmacies en ligne sont obligatoirement rattachées à des officines et sont placées sous la responsabilité du pharmacien titulaire (13) (14) (15).

Dans 80% des cas, les officines s'approvisionnent auprès des grossistes-répartiteurs. Elles peuvent également acheter le médicament directement aux laboratoires fabricants, exploitants, ou à leurs dépositaires. (16) L'avantage de passer commande en direct auprès du laboratoire est d'obtenir un tarif préférentiel en s'engageant par contrat sur une quantité pour une période donnée. Les grossistes-répartiteurs, quant à eux, offrent un service public en proposant un stock permettant de répondre à la fois qualitativement et quantitativement à la demande pendant deux semaines (en condition normale). Par ailleurs, depuis 2009, les officines ont la possibilité de mutualiser les achats de médicaments non-remboursables *via* des centrales d'achat pharmaceutiques.

1.3.2. Mise à disposition du médicament à l'hôpital

Les établissements de santé ne sont autorisés à acheter que des médicaments inscrits sur une liste ministérielle, après avis de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé. Contrairement aux officines, les PUI s'approvisionnent presque exclusivement (à 95%) en direct auprès des fabricants, exploitants ou de leurs dépositaires. (16) Seuls 5 % des achats passent par des grossistes-répartiteurs, le plus souvent pour des dépannages ou des compléments non prévus par les appels d'offres.

Les achats sont souvent réalisés dans le cadre de groupements de commandes par des centrales d'achat englobant plusieurs établissements de santé. Ces groupements peuvent se constituer au niveau local, départemental, régional voir au niveau national. Les plus importants sont : la coopérative des acheteurs hospitaliers, UniHA, regroupant 740 établissements hospitaliers, qui est le plus gros acheteur national avec près de 2,5 milliards d'euros d'achats groupés de médicaments en 2018 ; et Resah, le réseau des acheteurs hospitaliers qui a conduit 467 millions d'euros d'achats groupés de produits de santé en 2017.

Les achats groupés de médicaments ont l'avantage de réduire les dépenses de santé au niveau global en permettant de meilleures marges de négociation avec les laboratoires. En revanche, ils ont aussi un effet pervers en générant artificiellement une hausse ou une chute de la demande, susceptible de désorganiser la chaîne de distribution du médicament. Le fonctionnement des achats de médicaments à l'hôpital sera présenté plus en détail dans la partie suivante : facteurs économiques.

2. Facteurs économiques

Dans de nombreux cas, les pénuries de médicaments résultent de la priorisation des intérêts économiques face aux enjeux de santé publique. Ce constat vaut autant pour les acteurs privés de la chaîne du médicament que pour les pouvoirs publics. Dans un contexte de mondialisation de la production et de la demande en produits de santé, les industriels optent pour des stratégies qui privilégient le rendement et la rentabilité. Les pouvoirs publics mènent quant à eux, des politiques de réduction des dépenses de santé afin de rentrer dans le budget de l'état. Ces conditions ne sont pas toujours optimales pour garantir un approvisionnement continu du marché français.

2.1. Le prix du médicament et son influence le marché

2.1.1. La fixation du prix du médicament remboursable en France

Les prix des médicaments remboursables sont parmi les derniers prix industriels à être encore administrés en France.

La fixation du prix intervient après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Si le prix des médicaments non-remboursables est fixé librement par l'exploitant, il n'en va pas de même pour le médicament remboursable, qui doit faire l'objet d'une demande auprès de la Haute autorité de santé (HAS). La commission de transparence de la HAS évalue le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament. L'avis de la commission sur le remboursement du médicament repose sur le SMR, qui prend en compte la gravité de la pathologie traitée, l'efficacité, les effets indésirables et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Le niveau de SMR permet de déterminer si le médicament présente suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par l'assurance maladie. C'est ce critère qui permet à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (l'UNCAM) de fixer le taux de remboursement. L'ASMR correspond à la valeur ajoutée du médicament par rapport aux traitements disponibles sur le marché. Le prix du médicament est alors fixé par le comité économique des produits de santé (le CEPS), en négociation avec le laboratoire exploitant, sur la base de l'ASMR, des volumes de ventes estimés, du prix des médicaments de même visée thérapeutique et des prix pratiqués dans les autres pays. (17)

Ainsi, le prix du médicament remboursé est fixé au niveau national et il n'y a pas d'accord entre les autorités des différents pays. Il existe donc un différentiel de prix plus ou moins important au sein de l'union européenne (UE) et plus largement dans le monde. Dans 50 % des cas, le prix du médicament en France est inférieur au prix le plus bas au sein de l'Union européenne. Dans 93 % des cas, il est inférieur au prix moyen pratiqué dans le groupe de cinq pays européens : Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Uni. Concernant les vaccins, la France aurait les prix les plus bas d'Europe sur au moins deux tiers d'entre eux. Selon les données publiées par le CEPS, on observe par exemple un prix moyen de 15 centimes par unité de Telmisartan (traitement de l'hypertension) en France, contre 37 centimes en Espagne et 39 centimes en Allemagne. Dans la classe des antibiotiques, les disparités sont également importantes avec par exemple l'Augmentin 1g/200mg poudre et solvant pour solution injectable vendu 4€34/ampoule en France, contre 7€67 en Allemagne. Dans une logique purement économique, ces différentiels de prix peuvent influencer les laboratoires pharmaceutiques dans l'allocation des stocks de médicaments.

Interrogés dans le cadre des travaux parlementaires de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, les représentants du Leem reconnaissent que « les petites entreprises qui fournissent le marché international avec une seule ou quelques lignes de production, lorsqu'une tension survient du fait d'un accroissement de la demande, vont approvisionner en priorité les pays qui pratiquent les tarifs les plus élevés ». (18)

2.1.2. Différentiel de prix et exportation parallèle en Europe

Le commerce parallèle est défini par l'importation dans un Etat membre de l'Union Européenne, d'un médicament autorisé dans un autre Etat membre, par un importateur indépendant du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. L'importation/exportation parallèle repose sur deux spécificités du marché intérieur européen : le principe de libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne et le droit des Etats membres à fixer un prix administratif pour les médicaments remboursables (19). Ce commerce est légal et soumis à l'autorisation des autorités de santé, le Traité sur le fonctionnement de l'Union

européenne prévoit en outre des restrictions d'exportation justifiées notamment par des raisons de sécurité publique (20).

Le commerce parallèle permet ainsi aux grossistes-répartiteurs d'acheter des médicaments dans un Etat membre où les prix sont bas, et de les revendre dans un autre Etat membre où les prix sont plus élevés. Le commerce parallèle de médicament représente une part importante du marché dans les pays les plus rémunérateurs, comme l'Allemagne, où l'importation parallèle représente 9% du marché de ville et 2,75 milliards d'euros (Figure 8). Selon les données de la Fédération européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA), le commerce parallèle de médicaments aurait été estimé à 5,361 milliards d'euros en 2015 (21). Seuls les intermédiaires commerciaux tirent profit de ces échanges, qui échappent totalement aux fabricants de médicaments et représentent une menace pour l'approvisionnement du marché français en désorganisant la chaîne de distribution du médicament. Les différences de prix entre les Etats membres de l'union européenne favorisent l'exportation parallèle par les grossistes-répartiteurs vers les pays les plus rémunérateurs, avec pour conséquence d'aggraver les situations de pénuries là où les prix sont les moins élevés.

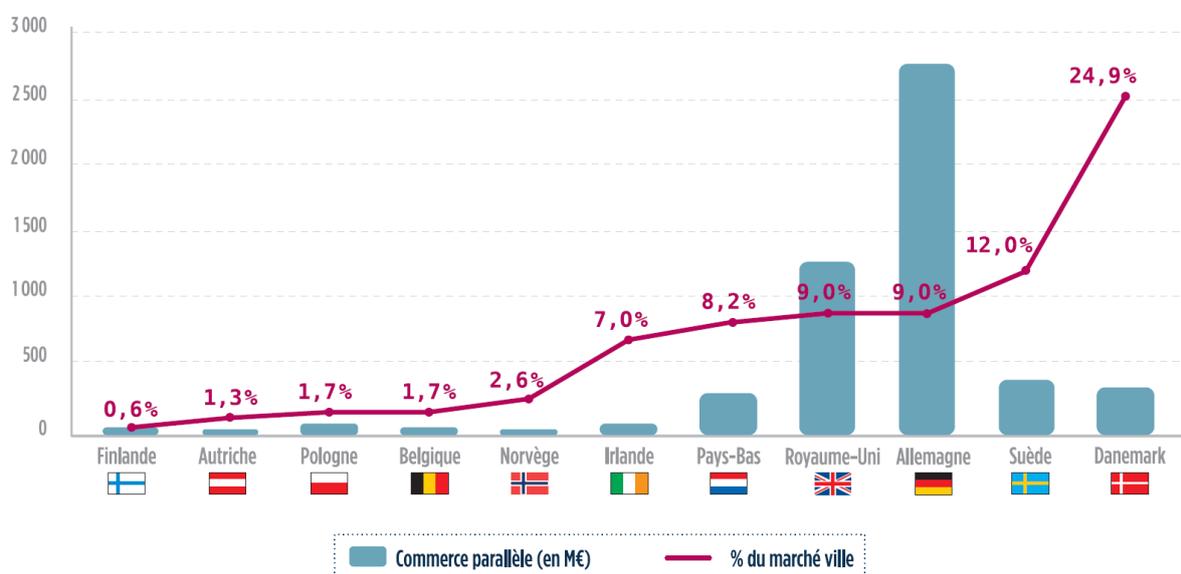


Figure 8 : Importation parallèle de médicaments au sein de l'Union européenne en 2015 (22)

Les disparités de prix du médicament dans le monde et au sein même de l'Union européenne sont bien réelles. Toutefois, leurs impacts sur l'approvisionnement du marché français sont à relativiser. La France est le deuxième pays européen en termes de montant global des ventes de médicaments, derrière l'Allemagne, et reste donc de ce point de vue, un marché attractif. Par ailleurs, même les pays les plus rémunérateurs pour l'industrie pharmaceutique n'échappent pas aux ruptures de stocks et aux ruptures d'approvisionnement répétées. Même si le commerce parallèle est susceptible d'entraîner ou d'aggraver des situations de pénurie, les principales causes de rupture d'approvisionnement en médicament semblent plus profondes et localisées hors Europe.

2.1.3. Le prix des médicaments anciens

Tandis que le coût important des innovations thérapeutiques concentre le débat et soulève la question éthique de l'accès universel au soin, la baisse du prix des médicaments plus anciens est tout aussi problématique.

Certains médicaments anciens ont encore tout leur intérêt dans l'arsenal thérapeutique, c'est le cas notamment des antibiotiques et anticancéreux dont certains sont essentiels dans la prise en charge de certaines pathologies. Or ces médicaments, dont les brevets sont tombés depuis longtemps, ont vu leur prix baisser au cours des dernières années. Le rapport d'information de la commission des affaires sociales du Sénat, « Le médicament, à quel prix ? » publié en 2016, souligne le fait que la relative stabilisation des dépenses en médicaments ces dernières années est principalement liée à la baisse des prix des médicaments dits matures (23). Le parti pris de la France a été de réviser à la baisse le prix des médicaments anciens afin de contrebalancer le coût important des traitements les plus récents. Cette stratégie a contribué à la fois à favoriser l'innovation en permettant un retour sur investissement aux industriels et à contenir les dépenses nationales en médicaments à un niveau relativement stable depuis 10 ans : 33 063 M€ en 2008, 32 592 M€ en 2017. (cf. Annexe II) (24))

Hélas, la baisse du prix au cours de la vie du produit peut conduire l'industriel à ne plus commercialiser dans certains pays ou à en arrêter la fabrication lorsque l'exploitation devient insuffisamment rentable pour couvrir les frais de recherche et de production. En réalité, il arrive plus souvent que les médicaments anciens fassent l'objet de transferts d'AMM. Le laboratoire titulaire cède alors l'AMM à un autre laboratoire, qui en reprend l'exploitation. Le produit est ainsi réintroduit sur le marché, à un prix plus élevé, sans que cela ne s'accompagne systématiquement d'une période de rupture de stock.

Parmi les exemples les plus récents, on peut citer le cas d'un antibiotique, la benzathine benzylpénicilline. Depuis le début des années 2000, la France et l'Europe de l'Ouest connaissent une réémergence de la syphilis, qui avait jusqu'alors quasiment disparu de ces pays. Il s'agit d'une maladie infectieuse, sexuellement transmissible, due à une bactérie. La syphilis est une maladie chronique qui s'aggrave sérieusement en l'absence de traitement. L'évolution de la maladie est plus rapide chez les personnes séropositives et donne des atteintes cardiovasculaires, nerveuses et articulaires. Le traitement de référence est la benzathine benzylpénicilline, commercialisée en France sous le nom de spécialité Extencilline® par Sanofi (à l'époque Sanofi Aventis), titulaire de l'AMM depuis 1983. En 2014, Sanofi arrête la production et la commercialisation d'Extencilline® et l'ANSM prend la décision d'importer d'Italie une spécialité, la Sigmacillina®, pour pallier la rupture de stock observée depuis le mois de septembre 2013. Puis en 2016, les laboratoires Sandoz obtiennent une AMM pour la benzathine benzylpénicilline en France. L'Extencilline® commercialisé en France par Sanofi jusqu'en 2013 au prix de 4,38€, réapparaît en 2016 à 11,14€ le flacon pour son équivalent commercialisé par Sandoz. En 2018, c'est le laboratoire Delbert qui reprend l'exploitation de l'AMM de l'Extencilline®, avec un prix de vente sensiblement identique de 11,05€ le flacon.

Force est de constater que d'une manière générale, la baisse du prix des médicaments anciens peut entraîner un désengagement des laboratoires pharmaceutiques suivi d'une série d'effets qui peuvent, in fine, menacer l'approvisionnement du marché français. Afin d'éviter cela, l'article 16 de l'accord cadre du CEPS du 31 décembre 2015 (25) prévoit que l'entreprise qui « envisage un arrêt de production ou de commercialisation pour une de ses spécialités pharmaceutiques répondant à un besoin thérapeutique qui ne serait plus couvert en cas de disparition du marché » s'engage « à ouvrir une discussion avec le Comité sur les conditions

économiques de son maintien sur le marché. » En outre, lorsque cette entreprise demande une hausse du prix, l'évaluation du CEPS tient compte des conditions financières d'exploitation de la spécialité pharmaceutique concernée, ainsi que des obligations liées aux normes environnementales ou à la lutte contre la contrefaçon. Au terme de l'évaluation de la demande, si une hausse du prix est accordée, l'entreprise s'engage à fournir le marché français.

En cas de cessation de commercialisation d'un produit qui aboutirait à ce qu'un besoin thérapeutique majeur ne soit plus couvert, des pénalités financières sont prévues à l'encontre du laboratoire. Cependant, leur intérêt semble limité, puisque l'industriel peut toujours faire le choix de s'en acquitter plutôt que de continuer ou de relancer la production.

2.2. Approvisionnement en matières premières, délocalisation et forte dépendance de l'Europe vis-à-vis de l'Asie

La mondialisation massive de la production de matières premières à usage pharmaceutiques a eu lieu entre 1989 et 2006. Elle a permis aux pays développés de bénéficier de produits très compétitifs, permettant une désinflation des coûts de production et l'allocation de ressources dédiées à la spécialisation sur des activités innovantes. Si la mondialisation est un vecteur de progrès pour l'humanité, le phénomène a pris une telle ampleur qu'il est susceptible de menacer l'approvisionnement en matières premières pharmaceutiques et ainsi la santé publique dans de nombreux pays.

Dans un marché captif, les sites de production de substances actives sont proches des sites de fabrication de médicaments et sont souvent la propriété des mêmes groupes. Ce modèle n'est plus aussi répandu qu'autrefois. La complexification des procédés de fabrication d'actifs a conduit les groupes pharmaceutiques à externaliser de plus en plus d'étapes de synthèse à des sous-traitants spécialisés.

Afin d'optimiser l'utilisation de l'outil industriel, certains principes actifs ne sont plus fabriqués que par quelques producteurs, qui répondent à une demande mondiale. La concentration de la production de substances actives auprès d'un nombre limité d'entreprises pose un problème de sécurité de l'approvisionnement. En cas d'incident ou de rupture de

stock chez un fabricant, les autres producteurs ont d'autant plus de mal à adapter leur offre que les volumes sont importants.

D'autre part, le développement du médicament générique exerce une forte pression sur les prix. Puisque le générique se vend moins cher, il faut pouvoir produire à moindre coût et donc faire des économies d'échelle. Le médicament générique a donc contribué, avec la mondialisation, à la délocalisation de la production de substances actives pharmaceutiques.

Le marché mondial des substances actives pharmaceutiques représente environ 30 milliards de dollars. Il est très fragmenté, avec pas moins de 3000 acteurs, sans compter les producteurs d'intermédiaires de synthèse (26). La fabrication de substances actives pharmaceutique s'est concentrée en Asie du Sud-Est, où la main d'œuvre est abondante et peu onéreuse et les contraintes réglementaires moins importantes. La Chine et l'Inde sont ainsi devenues les deux plus gros producteurs au monde et concentrent plus de 60% des sites de production de substances pharmaceutiques actives destinées à des médicaments commercialisés en Europe, soit pour la Chine 2794 et pour l'Inde 4442 sites recensés dans la base de données européenne EudraGMP. L'Europe compte quant à elle 2335 sites de production dont, pour information, 92 sont situés en France (Figure 9). A elle seule, la Chine produirait la moitié des intermédiaires de synthèse utilisés dans la production de médicaments génériques en Europe.

Sites de production de substances pharmaceutiques actives pour des médicaments commercialisés dans l'espace économique européen

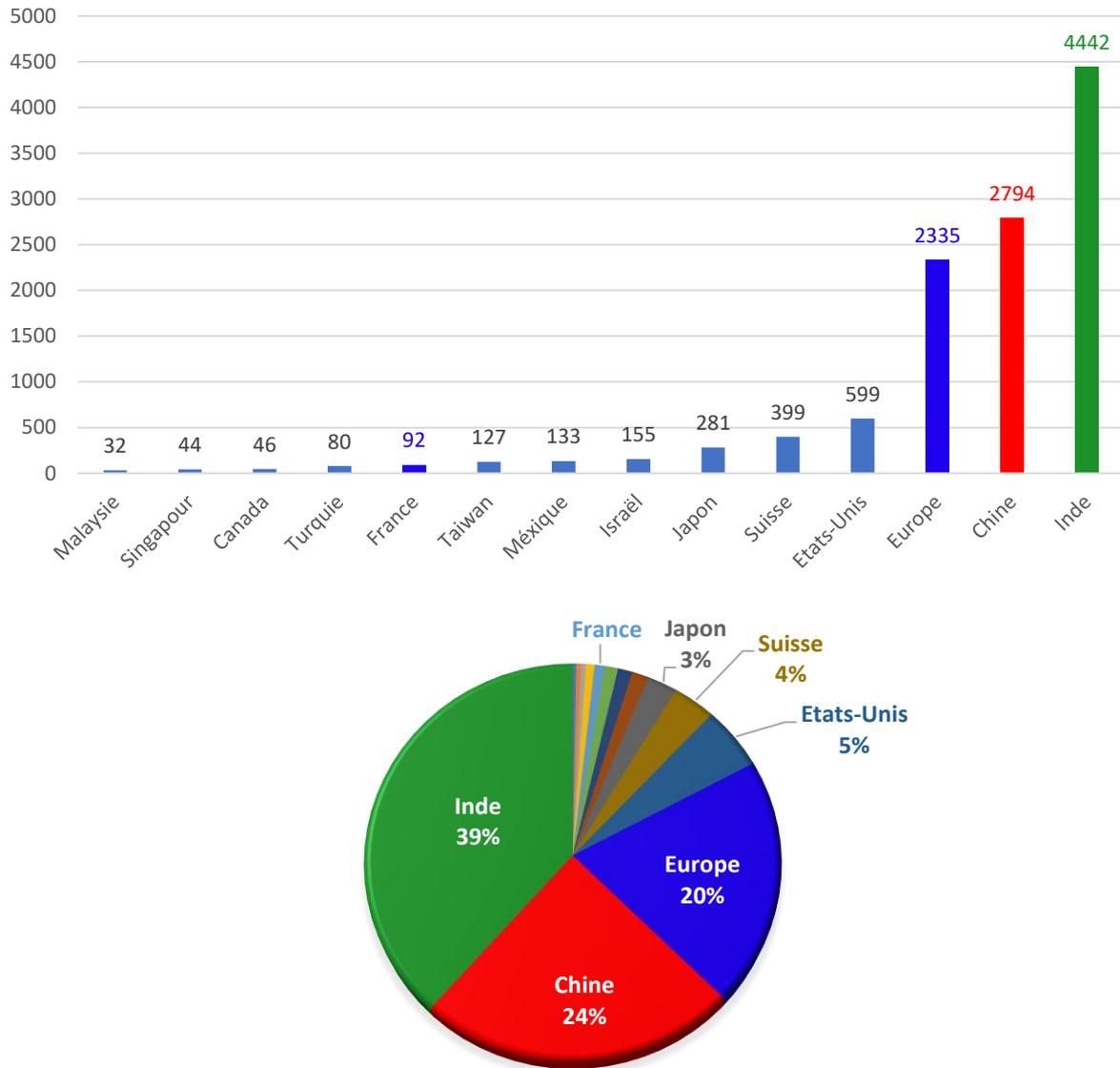


Figure 9 : Sites de production de substances actives pharmaceutiques pour les médicaments commercialisés dans l'espace économique européen

La base de données européenne EudraGMP n'est pas nécessairement à jour en temps réel et les données sont à considérer avec précaution. Cependant, elles illustrent nettement l'état actuel de la production mondiale de substances actives pharmaceutiques.

L'agence européenne du médicament (EMA) estime que 40% des médicaments et 80% des substances actives pharmaceutiques utilisés en Europe sont produits en dehors de l'Union Européenne (27). Pour mémoire, il y a trente ans, 20% des substances actives utilisées en Europe provenaient de pays tiers.

Cette importante perte d'indépendance de l'Europe en sources d'approvisionnement en principes actifs pharmaceutiques représente un risque important pour la santé publique, dans la mesure où elle menace directement l'approvisionnement en médicaments du marché européen. Il faut considérer d'une part, l'augmentation du risque industriel dû à la concentration de la production mondiale auprès d'un nombre limité de sites industriels, pour un principe actif donné. D'autre part, la délocalisation massive de la production de substances actives en Asie du Sud-Est (Inde et Chine en majorité) pose d'évidents problèmes géopolitiques : Qu'en serait-il de l'approvisionnement de l'Europe en matières premières en cas de conflit avec ces pays ? Quelles en seraient les conséquences économiques et quel serait l'impact sur la santé publique ?

Sans être aussi alarmiste, de simples décisions politiques prises en Asie, plus particulièrement en Chine et en Inde, pourraient avoir un retentissement mondial sur l'approvisionnement en médicament.

Pour exemple, la Chine est engagée depuis 2013 dans une lutte contre la pollution de l'air. Elle s'est fixée pour objectif de réduire de 30% les émissions de CO₂ de ses industries les plus polluantes d'ici 2017. Les mesures drastiques prises par le gouvernement ont conduit à la réduction du niveau de production voire à la fermeture de certains sites industriels. En 2017, alors que les objectifs ne sont pas atteints, le ministère de la protection de l'environnement impose une coupure d'électricité dans certaines grandes zones industrielles. Le principal producteur d'amoxicilline injectable au niveau mondial se trouvait dans l'une de ces zones industrielles, la production est alors interrompue. La conséquence ne se fait pas attendre et le monde connaît une pénurie de médicaments à base d'amoxicilline (un antibiotique inscrit sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS).

Même s'il existe bien d'autres causes de pénurie de médicaments que les problèmes géopolitiques, cet exemple permet d'illustrer le risque de la grande dépendance de l'Europe vis-à-vis de l'Asie concernant la production de substances actives pharmaceutiques.

2.3. Approvisionnement en médicaments et difficulté d'anticipation des besoins

Les acteurs du Leem estiment que près de la moitié des ruptures de stocks de médicaments sont causées par la tension entre la demande et la capacité de production (pour 25 % d'entre elles) et par les fluctuations imprévues du marché (23 %) (28). Ces deux causes de pénurie de médicaments sont très influencées par le fonctionnement en flux tendu de toute la chaîne du médicament et par la mondialisation. Comme vu précédemment, la production de substances actives et de médicaments est opérée dans un système mondialisé, où la région de destination du produit peut être différente du pays où il est fabriqué. Dans un contexte global, une même entreprise peut, et doit, satisfaire une demande grandissante notamment dans les pays en voie de développement. L'anticipation de la demande est primordiale pour pouvoir répondre aux besoins de la population et adapter les capacités de production juste temps.

La France, comme de nombreux pays, préconise la vaccination antigrippale et organise des campagnes de communication afin de sensibiliser la population à l'approche de l'hiver. La dernière campagne de vaccination contre la grippe a débuté le 6 octobre dernier et s'adresse à une cible élargie par rapport aux années précédentes, qui représente 12 millions de personnes en France : les personnes de plus de 65 ans, les patients atteints de certaines maladies chroniques, les femmes enceintes et les personnes souffrant d'obésité morbide. Les pharmaciens d'officine passent leurs commandes de vaccins antigrippaux d'une année sur l'autre, en estimant les besoins sur l'année précédente.

Or pour la deuxième année consécutive, la région Rhône-Alpes expérimente la vaccination en officine. Cette initiative a connu un réel succès et a permis de toucher des personnes qui n'auraient peut-être pas fait la démarche de passer par leur médecin traitant. Si bien que « la forte demande n'avait pas été anticipée et les officinaux et grossistes-répartiteurs de la région sont en situation de rupture à mi-décembre », déplore Véronique

NOURI, présidente du syndicat des pharmaciens du Rhône dans une interview. Les régions Nouvelle-Aquitaine, Hauts-de-France et Occitanie -qui participent à l'expérimentation de la vaccination en pharmacie- connaissent des situations similaires. Agnès BUZYN, Ministre des Solidarités et de la Santé, annonce le 17 décembre que malgré une augmentation de 10 % par rapport à l'an passé, la quasi-totalité des stocks ont été utilisés et de nouvelles commandes devraient permettre d'approvisionner le marché français.

Cette rupture d'approvisionnement illustre l'importance de la flexibilité pour faire face à une demande parfois difficilement prévisible. Sur le plan loco-régional ou national, une erreur d'appréciation de la demande en médicament peut aboutir à des difficultés d'approvisionnement. Dès lors, le retour à la normal dépend de la réactivité des acteurs de la chaîne d'approvisionnement et du niveau de flexibilité des grossistes-répartiteurs et du fabricant dans l'allocation des stocks disponibles.

Au niveau mondial, ces difficultés d'anticipation des besoins s'expliquent par une demande croissante résultant d'évolutions démographiques, épidémiologiques et politiques. La Chine en est le parfait exemple. En 2017, elle est devenue le deuxième marché pharmaceutique mondial, derrière les Etats-Unis. La croissance y est très forte, estimée entre 6 et 10 % par an jusqu'en 2022, et boostée par un gouvernement qui souhaite rattraper le niveau de santé publique des pays les plus développés. La demande en médicaments a explosé et le pays mène des campagnes de vaccination afin de protéger sa population et d'éradiquer certaines maladies, comme la rougeole par exemple. Suivant les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé, la Chine a lancé la plus vaste campagne de vaccination jamais menée : en 2010, 100 millions d'enfants ont été vaccinés contre la rougeole en l'espace de 9 jours ! Si la campagne avait été prévue et anticipée, nul doute qu'elle ait pu créer par ailleurs des tensions d'approvisionnement.

Au niveau européen, il n'existe pas de calendrier vaccinal commun aux Etats membres. La demande fluctue chaque année de façon aléatoire, selon les révisions des calendriers vaccinaux et les politiques nationales de santé. Compte tenu de la durée des cycles de production et des problèmes logistiques qu'imposent la fabrication de vaccins combinés, les industriels ne peuvent pas s'adapter aux besoins. Douze pays d'Europe ont fait le choix de mettre en place une obligation vaccinale, c'est le cas de l'Autriche, la Belgique, la Bulgarie, la

Croatie, la France, la Hongrie, l'Italie, la Lettonie, la Pologne, la République Tchèque, la Slovaquie et la Slovénie. Selon les pays, cette obligation porte sur différents vaccins. Elle concerne onze valences en France, où la distinction entre les vaccins obligatoires et recommandés a été supprimée. L'objectif est d'améliorer la couverture vaccinale sur le territoire. Néanmoins, cette mesure présente un intérêt subsidiaire dans le sens où elle permet une meilleure prévisibilité des besoins et ainsi améliore la sécurisation de l'approvisionnement du marché français.

Globalement, la forte augmentation et les erreurs d'appréciation et d'anticipation de la demande en vaccins et en médicaments représentent les principales causes de tensions d'approvisionnements et de ruptures de stocks. D'autant plus que la production et l'approvisionnement fonctionnent à flux tendu, rendant l'allocation des stocks délicate dans le cas où toute la demande ne pourrait pas être honorée.

2.4. Les achats hospitaliers : effets délétères des appels d'offres

En 2017, le marché du médicament en France représente 26,1 milliards d'euros. Les achats hospitaliers s'élèvent à 8,1 milliards d'euros, soit près d'un tiers du chiffre d'affaire global. (29) En France, les achats hospitaliers sont soumis aux directives européennes relatives aux marchés publics, traduites en droit français par l'ordonnance du 23 juillet 2015 (30) et du décret du 25 mars 2016 (31), dont les grands principes sont :

- la liberté d'accès à la commande publique,
- l'égalité de traitement des candidats,
- et la transparence des procédures d'achats.

Les procédures d'achat sont déterminées en fonction de la valeur de la commande et doivent permettre de garantir la mise en concurrence des fournisseurs. Lorsque la valeur estimée dépasse 221 000 € hors taxes⁵, la commande doit se faire selon une des procédures formalisées suivantes :

- les appels d'offres : l'acheteur choisit l'offre la plus économiquement favorable, sans négociation, et sur la base de critères initialement spécifiés aux candidats.
- Les procédures concurrentielles avec négociation, procédures négociées avec mise en concurrence préalable et procédures de dialogue compétitif : elles font intervenir une phase de négociation entre l'acheteur et les candidats.

L'entière responsabilité des achats repose sur le directeur de l'établissement, qui peut déléguer sa compétence aux personnes de son choix. Ces opérations sont le plus souvent confiées à des groupements de commande ou des centrales d'achat qui mettent en concurrence les laboratoires pharmaceutiques.

La première étape consiste à élaborer l'allotissement, c'est-à-dire à définir l'objet de l'appel d'offres avec la référence du produit et la quantité demandée. L'appel d'offres est alors publié au Journal officiel de l'Union européenne et au Bulletin officiel d'annonce des marchés publics (le BOAMP). Un dossier de consultation des entreprises (DCE) est transmis aux laboratoires pharmaceutiques par l'hôpital, ou la centrale d'achat. Ce dossier contient les documents et informations nécessaires aux candidats pour élaborer leurs offres (règlement de consultation, acte d'engagement, cahier des clauses administratives particulières, cahier des clauses techniques particulières). Les offres reçues sont étudiées selon plusieurs critères :

⁵ : La passation d'un marché public est soumise à des procédures formalisées qui varient en fonction de l'acheteur, de la valeur estimée et de l'objet de l'achat. Le seuil de procédure formalisée applicable est révisé tous les deux ans. Du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2019, il est de 221 000 € hors taxes pour les achats de fournitures et de services pour les collectivités territoriales et les établissements de santé. (74)

techniques, sécurité et financiers (32). Pour chaque lot, le candidat retenu est celui ayant proposé l'offre la « mieux disante », c'est-à-dire l'offre la plus économiquement avantageuse correspondant aux critères définis dans le DCE. Une fois l'offre validée, le laboratoire retenu s'engage à respecter la quantité à livrer sur la période définie par le contrat.

En 2011, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a mis en place le programme « Performance hospitalière pour des achats responsables » (33). Le programme PHARE a pour objectif de dégager des économies tout en conservant le même niveau de prise en charge des patients. Ce programme comprend :

- la négociation des prix avec les fournisseurs,
- la standardisation des achats, évitant ainsi le surcoût lié à des produits trop spécifiques et à l'immobilisation,
- le raisonnement en coût complet, sur tout le cycle de vie des produits achetés et les conditions d'utilisation.

Dans un contexte général de réduction budgétaire des hôpitaux, ce programme s'inscrit depuis 2016 dans la mise en place des groupements hospitaliers de territoire (GHT) et à la mise en place de centrales d'achats englobant un nombre croissant d'établissements. Aujourd'hui, les achats sont réalisés *via* des mégastructures qui opèrent pour certaines au niveau national. C'est le cas de la coopérative des acheteurs hospitaliers, UniHA, regroupant 740 établissements hospitaliers, qui est le plus gros acheteur national avec près de 2,5 milliards d'euros d'achats groupés de médicaments en 2018 (34) ; et de Resah, le réseau des acheteurs hospitaliers qui a conduit 467 millions d'euros d'achats groupés de produits de santé en 2017 (35).

Grâce au programme PHARE, le gouvernement français a réussi à faire diminuer les dépenses liées aux achats de fournitures et de produits de santé dans les établissements de santé. Les groupements d'achats ont permis aux hôpitaux de disposer de plus de poids dans la négociation des prix avec les laboratoires. Cependant, les politiques de maîtrise et de rationalisation des dépenses de santé ont amené une série d'effets pervers, susceptibles de menacer le bon approvisionnement en médicaments.

2.4.1. Les appels d'offres créent des monopoles

La pression sur les prix s'est faite en contrepartie de l'augmentation de la taille des allotissements. Pour accéder au marché hospitalier, les marges de négociations consenties par les laboratoires sont proportionnelles à l'importance des appels d'offres passés par les groupements d'achats, dont certains visent à alimenter une grande partie des établissements de santé du territoire. Cette évolution des pratiques aboutit à la recomposition du marché pharmaceutique hospitalier autour de monopoles, le laboratoire qui remporte l'appel d'offre s'octroyant d'emblée une grande part du marché. S'agissant de spécialités parfois très spécifiques dispensées à l'hôpital, cela revient à étouffer la concurrence, qui se retrouve en quelque sorte privée d'accès au marché.

2.4.2. Les appels d'offres altèrent la prévisibilité de la demande

Du point de vue des laboratoires pharmaceutiques, les appels d'offres génèrent des hausses et des baisses artificielles de la demande. Lorsqu'un appel d'offre est publié, la demande augmente, voir explose dans le cas de médicaments utilisés uniquement à l'hôpital. Ces variations aléatoires de la demande sont difficilement compatibles avec les processus économiques et industriels de mise sur le marché de médicaments. Le problème est accentué par le fait que le délai entre la conclusion du marché et le démarrage de l'approvisionnement est trop court pour permettre à l'entreprise retenue d'augmenter sa capacité de production.

De même, si le titulaire du marché est en défaut, l'hôpital va devoir s'approvisionner auprès d'autres laboratoires. Or s'il a été exclu du marché hospitalier, un laboratoire ne peut pas adapter ses volumes de production de manière triviale. Les stocks disponibles et l'utilisation de l'outil industriel ayant été alloués à d'autres marchés, il ne pourra pas nécessairement faire face à la demande, inattendue, des établissements de santé.

2.4.3. Défaillance du fournisseur : un surcoût important

La logique économique et logistique des appels d'offres tend à favoriser l'approvisionnement en grande quantité, auprès d'un seul fournisseur. Lorsque celui-ci doit faire face à un évènement imprévu, il se peut qu'il ne puisse pas honorer ses engagements envers le ou les établissements de santé concerné(s).

Pour parer cette éventualité, la plupart des contrats comportent une clause d'achat pour compte. Lorsque le fournisseur est en défaut, à cause d'une rupture de stock, cette clause peut être activée par l'hôpital. Pour pallier la défaillance de son fournisseur, l'établissement peut alors acheter le médicament auprès d'un autre laboratoire, aux frais et risques du titulaire du contrat, c'est-à-dire en lui imputant le surcoût de l'opération.

Au sein de l'AP-HP, le nombre des procédures d'exécution aux frais et risques a tendance à augmenter, comme le montrent les rapports d'activité de l'Ageps (Figure 10) (36). Cette augmentation a logiquement suivi la multiplication des situations de tension d'approvisionnement.

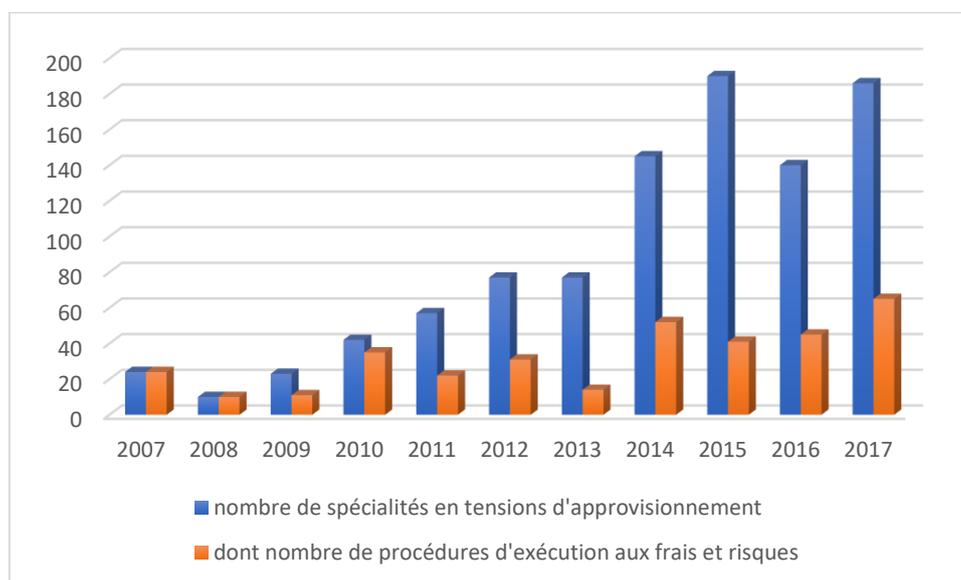


Figure 10 : Suivi du nombre de situations d'indisponibilités de médicaments au sein de l'AP-HP ayant entraîné le déclenchement d'une procédure d'exécution aux frais et risques (36)

Les procédures d'exécution aux frais et risques entraînent un surcoût très important, non seulement pour le titulaire du marché mais aussi pour les hôpitaux. En effet, ces derniers avancent les frais et ne sont remboursés qu'au terme de la procédure, lorsque la rupture d'approvisionnement est terminée. Lors d'une procédure aux frais et risques, il n'y a pas de négociation et le prix auquel l'hôpital achète le médicament est beaucoup plus élevé que dans le cadre d'un appel d'offres. Cette différence de prix est d'autant plus grande que pour obtenir le marché, les laboratoires concèdent des remises parfois très importantes !

3. Facteurs réglementaires

Le médicament n'est pas un produit de consommation comme les autres. Il est soumis à une réglementation stricte et répond à des exigences précises de qualité, de sécurité et d'efficacité. En Europe, ce cadre réglementaire est fixé par la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. La commercialisation du médicament est soumise à l'évaluation préalable d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par les autorités de santé des pays concernés. Différentes procédures d'enregistrement des demandes d'AMM coexistent. Anciennement, les médicaments étaient enregistrés selon des procédures nationales, auprès des autorités de chaque pays dans lesquels le laboratoire souhaitait commercialiser. Puis, la coordination européenne a permis la mise en place de procédures d'enregistrement communautaires. Le règlement (CEE) n°2309/93 du Conseil du 22 juillet 1993 a établi des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire, et a institué une agence européenne pour l'évaluation des médicaments. Le 1^{er} janvier 1995, deux nouvelles procédures d'enregistrement sont mises en place :

- la procédure centralisée, qui permet l'obtention d'une AMM délivrée par l'agence européenne du médicament (EMA), valable dans tous les pays de l'union européenne. Le champ d'action particulier de cette procédure la rend obligatoire pour les médicaments dérivés de biotechnologies, les médicaments innovants, les médicaments orphelins et les médicaments contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neuro-dégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes.
- et la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP: mutual recognition procedure), obligatoire depuis 1998 pour tout médicament ayant déjà une AMM et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un Etat membre. La MRP permet à un laboratoire qui disposerait d'une AMM nationale, de l'étendre en une fois à plusieurs autres pays.

La Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 a introduit la procédure décentralisée (DCP: decentralised procedure), mise en place à partir de novembre 2005. La DCP permet de demander d'emblée l'AMM dans plusieurs pays d'Europe, elle représente un gain de temps et une démarche simplifiée pour l'industriel.

Au niveau mondial, l'ICH (International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use) œuvre depuis les années 2000 à l'harmonisation des pratiques entre les trois grandes régions : Etats Unis, Europe, Japon. L'ICH a notamment établi un format commun, le Common Technical Document (CTD), devenu obligatoire en 2003 pour toute nouvelle demande d'AMM. Des conférences internationales d'harmonisation ont lieu régulièrement afin de proposer des recommandations concernant notamment la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.

Les contraintes réglementaires seraient à l'origine de 10 % des ruptures de stocks (28). Malgré les efforts d'harmonisation internationale, les exigences sont différentes selon les régions ou les pays du monde. C'est notamment le cas pour les demandes de variation du dossier d'AMM, et pour le conditionnement et l'étiquetage des produits.

3.1. Cadre réglementaire des AMM et variations d'AMM

Dans l'industrie pharmaceutique, la plupart des changements sont gérés *via* des « changes control » ou gestion des modifications. Lorsqu'un changement est envisagé, une évaluation d'impact est menée auprès des différents services de l'entreprise. Les conclusions de cette évaluation d'impact servent à l'élaboration puis à la mise en place d'un plan d'actions, qui permet d'anticiper les points bloquants et de suivre le bon déroulement des opérations. Lorsque le changement souhaité – ou mis en place – a un impact sur le dossier d'AMM, il convient de le modifier en conséquence. Les modifications sont classées selon les lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de variations, conformément au Règlement CE n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 (37) et à la documentation à soumettre en vertu de ces procédures, guideline publiée au JO EU le 02 août 2013 (38). Le dossier d'AMM d'un médicament est, de fait, en perpétuelle évolution.

Toute modification du dossier fait l'objet d'une demande de variation déposée auprès des autorités compétentes.

Selon la nature du changement, il existe différents types de variations :

- Les variations majeures (type II) nécessitant un rapport d'expert en raison de leur susceptibilité à modifier de manière significative la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament. L'évaluation du dossier dure 60 jours et le changement ne peut être implémenté que 30 jours après réception de l'approbation des autorités de santé.
- Les variations mineures (type I), qui sont subdivisées en 2 catégories :
 - o Les variations IA (« Do and Tell »), le changement est déjà effectif et le laboratoire dispose d'un délai d'un an pour déposer le dossier de variation.
 - o Les variations IB sont définies par défaut. L'évaluation du dossier dure 30 jours. Passé ce délai, une absence de réponse vaut approbation. Si les autorités soulèvent des questions, le demandeur a 30 jours pour y répondre et le dossier de réponse sera évalué sur une période de 30 jours.

Tableau 1 : Modalités des variations d'AMM en Europe

		Variations mineures		Variations majeures
		Type IA	Type IB	Type II
Evaluation		30 jours	30 jours (+ 14 jours de délai de recevabilité en France)	60 jours (+ 14 jours de délai de recevabilité en France)
		« Do and tell »: l'approbation n'est pas nécessaire pour implémenter le changement	« Tell and wait »: une absence de réponse au-delà des 30 jours vaut approbation	Nécessite un rapport d'expert

Pour les médicaments enregistrés en procédure centralisée, c'est l'agence européenne du médicament qui évalue la demande de variation. Pour les demandes de variations

concernant les médicaments enregistrés en procédures décentralisées et en procédure de reconnaissance mutuelle, le pays de référence (RMS: reference state member) évalue le dossier et coordonne les éventuelles questions des autorités des autres pays concernés (CMS: concerned member states). Il arrive que les autorités de santé des pays concernés ne soient pas d'accord entre elles, ce qui peut compliquer l'issue du dossier. Quoiqu'il en soit, les requis nationaux peuvent différer et rendre délicate la gestion du dossier de variation.

Pour beaucoup, les vieux médicaments indispensables (notamment des antibiotiques et anticancéreux), sont encore enregistrés en procédure nationale, ce qui complique énormément la mise en place d'un changement donnant suite à une modification d'AMM puisqu'il va falloir attendre que les autorités de tous les pays où est commercialisé le médicament approuvent la demande de variation avant de pouvoir l'implémenter. Si la variation est acceptée dans certains pays et refusée dans d'autres, cela peut même compliquer la logistique d'approvisionnement des différents pays, entraînant un surcoût pour l'industriel.

Nul doute que ces facteurs réglementaires contribuent, avec les baisses de prix, à rendre complexe et peu rentable l'optimisation des procédés de fabrication des médicaments anciens. Dans ces conditions, le risque de rupture d'approvisionnement en médicaments est réel. En retardant la mise en application de changements, les démarches réglementaires peuvent entraîner des discontinuités dans la l'approvisionnement du marché en médicament.

3.2. Conditionnement et étiquetage

Les requis nationaux concernant l'étiquetage du médicament sont différents selon les pays. Les informations produites : RCP, notice et étiquetage, respectent le « QRD template », modèle commun à tous les pays d'Europe. En revanche, il existe des spécificités nationales concernant les mentions devant figurer sur le conditionnement extérieur. A ce propos, l'article 57 de la directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 (39) précise que ces spécificités nationales permettent de vérifier : le prix et les conditions de remboursement par l'assurance maladie, les conditions de délivrance, l'identification et l'authenticité du médicament. De plus, l'article 62 (40) indique que l'emballage extérieur et la

notice peuvent comporter des pictogrammes visant à expliciter des informations utiles pour le patient, à l'exception de mentions promotionnelles. Ces informations, regroupées sous l'appellation « blue box », sont détaillées dans le document « Notice to applicants: Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union ». Pour exemple, la dernière révision 14.5 de juillet 2018 concerne l'ajout d'un pictogramme grossesse pour la France (41).

Ainsi, même si le médicament est identique, les mentions figurant sur le conditionnement et l'étiquetage sont différentes selon les pays. Ces spécificités compliquent la réallocation de stocks de médicaments vers un pays en situation de tension ou de rupture d'approvisionnement, retardant le retour à la normale.

4. Facteurs liés à la production

Les problèmes liés à la production elle-même, seraient à l'origine de 20 % des ruptures de stocks (28). Différents facteurs sont en cause : les incidents de production tout d'abord, ainsi que la production en flux tendu et les investissements nécessaires au maintien du respect des normes. Les conséquences sont d'importance variable, selon la durée de l'indisponibilité de l'outil de production.

En tout état de cause, les incidents de production, sur un process à flux tendu destiné à limiter les coûts de production, peuvent entraîner une rupture de stock qui va se répercuter sur toute la chaîne du médicament. Lorsqu'ils sont fréquents, et que l'optimisation du procédé de fabrication est devenue trop complexe ou pas assez rentable, il arrive que l'industriel se retire du marché. Ce fut le cas notamment du laboratoire Sandoz qui, en raison de difficultés majeures récurrentes rencontrées pendant la production, fit part à l'ANSM de sa décision d'arrêter la fabrication de Benzathine benzylpénicilline en 2018 (42). S'agissant d'un produit de référence dans le traitement de la syphilis et en raison des enjeux de santé publique, l'ANSM surveille la disponibilité du médicament afin d'assurer la continuité dans l'approvisionnement du marché français. L'agence rappelle à ce sujet que depuis mars 2018, l'Extencilline® est commercialisée par le laboratoire Delbert, avec toutefois une composition excipientaire différente.

Au niveau mondial, les médicaments biologiques et ceux nécessitant un haut niveau de technologie, sont de plus en plus produits sur un seul et même site. Le coût important des installations nécessaires, les volumes de production relativement faibles et les spécificités de la bioproduction, sont à l'origine de cette tendance, qui ne concerne maintenant plus uniquement les médicaments biologiques. En effet, certains grands groupes favorisent plus largement la production sur un seul site, dont le niveau de rentabilité est supérieur à ses autres sites. Ainsi, en cas d'incident de production, de problème humain, ou de retrait/suspension des autorisations à la suite d'une inspection du site, la probabilité que l'entreprise ne puisse pas répondre à la demande du marché sera beaucoup plus élevée. Cette tendance crée donc un risque supplémentaire, considérant que le site ne pourra pas

nécessairement augmenter sa production s'il doit faire face à une rupture d'approvisionnement, la réallocation de stocks n'étant pas toujours possible (18).

Dernièrement, un gros travail a été fait pour lutter contre la contrefaçon de médicaments en proposant la sérialisation et l'ajout d'un dispositif d'inviolabilité. Ces mesures ont été introduites dans le droit européen par la Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011, dont l'article 54 bis (43) relatif à l'obligation de doter certains médicaments de dispositifs de sécurité a été complété par le Règlement délégué 2016/1616 de la Commission du 2 octobre 2015, précisant les médicaments concernés ainsi que le type de dispositifs de sécurité attendus (44). Il s'agit d'imprimer sur le conditionnement secondaire du médicament, un « data matrix » contenant le numéro de lot et la date de péremption, en plus des informations déjà disponibles grâce au code identifiant de présentation (CIP), à savoir : la dénomination, la forme pharmaceutique, le dosage, le conditionnement et la contenance (45). Selon les estimations de la Fédération européenne des industries et associations pharmaceutiques (EFPIA), la mise en place des infrastructures et la mise en conformité des équipements industriels ont nécessité entre 120 et 150 millions d'euros. Concernant l'adaptation de l'outil industriel, ce coût est supporté par les entreprises, à hauteur de 100 000 à 400 000 € par ligne de conditionnement.

Les investissements nécessaires à la mise en conformité de l'outil industriel de production et au maintien du respect des normes sont vraisemblablement un facteur négligeable dans les phénomènes de rupture de stocks de médicaments. Cependant, ces investissements peuvent précipiter le retrait des industriels, en ce sens qu'ils sont de nature à diminuer la rentabilité. Comme discuté précédemment, le prix du médicament est régulièrement dévalué, si bien qu'à un moment donné l'industriel peut faire le choix de ne plus produire un médicament, pour se consacrer à un produit plus rentable. Assurément, cela pose un problème auquel il va falloir répondre afin d'éviter le désengagement des industriels, en particulier sur les médicaments anciens et essentiels.

5. Facteurs qualité

Globalement, le niveau d'exigence réglementaire auquel sont soumises les entreprises du médicament est de plus en plus élevé. La mise en place et le maintien du respect des normes demandent aux laboratoires des ressources parfois importantes, comme le confirment ci-dessous, les données de l'observatoire 2016 des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France (46). Réalisé par le cabinet d'audit et de conseil KPMG, pour le Leem, les prévisions de cette étude pour 2017 et 2018 montrent que la mise en conformité réglementaire représente la première raison motivant l'investissement. Pour les 54 laboratoires ayant répondu à l'étude, 71% des investissements concernent l'adaptation à la directive européenne 2011/62/UE sur les médicaments falsifiés et la mise en place de la sérialisation (Figure 11). Sachant que l'adaptation d'une ligne de conditionnement coûte entre 100 000 € et 400 000 €, cette mesure a généré entre 200 et 400 millions d'euros d'investissements sur le territoire français (considérant environ 200 sites de production et un nombre moyen de 10 lignes de conditionnement par site).

L'adaptation à la réglementation environnementale (traitement des eaux usées et des déchets) et à la réglementation relative à l'hygiène, à la sécurité et aux conditions de travail figurent aussi dans ce classement pour, respectivement, 42 % et 38 % des investissements.



Note : Panel de 54 réponses

Source : Observatoire des investissements productifs 2016 réalisé par KPMG pour le Leem et Polepharma, Analyse KPMG

Figure 11 : Raisons à la dynamique d'investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France pour 2017 et 2018 (46)

Par ailleurs, la multiplication des normes environnementales et le renforcement de la sécurité sanitaire en Europe expliquent en partie que la production de substances actives pharmaceutiques soit redirigée de plus en plus vers l'Asie (Inde et Chine en majorité), où l'environnement réglementaire est moins contraignant.

Tout le système et les normes qualité de l'industrie pharmaceutique ont pour but de protéger le patient en assurant que le produit délivré corresponde bien au profil de qualité et de sécurité requis, au vu du dossier d'AMM, des bonnes pratiques de fabrication, de la pharmacopée et du code de la santé publique. Si un problème est détecté et que l'on soupçonne la présence de médicament de qualité insuffisante sur le marché, l'agence du médicament peut exiger le retrait de lots. Cette situation peut entraîner une rupture temporaire, qui peut se prolonger dans le temps, suivant la nature de la non-conformité détectée. Ce fut le cas en 2018, pour les spécialités à base de valsartan, largement utilisées

dans le traitement de l'hypertension artérielle, dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque et en post-infarctus du myocarde. Par principe de précaution, de nombreux médicaments à base de valsartan ont fait l'objet de rappels de lots en France en juillet 2018 puis en novembre 2018 (47). Cette décision, prise en concertation au niveau européen, fait suite à la découverte d'impuretés retrouvées dans la substance active. Il s'agit de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), deux substances classées comme probablement cancérigènes pour l'homme par l'OMS. Les certificats de conformité à la pharmacopée européenne (CEP) des sites de fabrication concernés ont été suspendus en juillet et août 2018, en l'attente d'investigations plus poussées (48). Les inspections des autorités européennes, menées en septembre 2018 en collaboration avec l'EDQM, ont conclu à la non-conformité aux bonnes pratiques de fabrication des sites de production de la société chinoise Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd. (49).

Il n'y a pas en soi de risque aigu pour le patient, en revanche l'arrêt brutal du traitement aurait des effets immédiats tels que des poussées hypertensives, décompensations cardiaques et accidents neurologiques. Environ 60% des spécialités à base de valsartan sont concernés par ce défaut. L'ANSM a mis en place un numéro vert pour répondre aux interrogations des patients et émet des recommandations à destination des professionnels de santé. Afin de réserver les stocks disponibles aux patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative, aucun traitement ne doit être initié par valsartan (47).

Cet exemple illustre l'effet papillon, que peut avoir un défaut qualité sur l'approvisionnement mondial en médicament. Selon le risque qu'il représente pour la sécurité du patient, il peut entraîner un retrait des lots présents sur le marché, voire l'arrêt de la production si nécessaire jusqu'à la remise en conformité de l'outil industriel et du procédé de fabrication. Tous les défauts qualité n'ont pas de conséquence sur la continuité de la chaîne du médicament, loin de là. Cependant, lorsque la production mondiale d'un médicament dépend d'un seul site de fabrication, ou d'une seule région du monde, le moindre arrêt de production est susceptible de mettre en danger le bon approvisionnement en médicament, en se traduisant rapidement par des ruptures de stocks.

PARTIE 3 : Evolutions et apports de la législation française. Quels leviers d'action pourraient permettre de sécuriser l'approvisionnement du marché français ?

Les pénuries de médicaments sont de plus en plus nombreuses en France, comme dans les autres pays du monde. Elles sont une menace pour la santé publique car elles désorganisent l'offre et la continuité des soins, entraînant des conséquences parfois graves pour les patients concernés. Devant l'ampleur du problème, le gouvernement français a pris des mesures, relativement récentes, dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement en médicaments et en vaccins. Nous allons voir comment cette législation a évolué pour sécuriser l'approvisionnement en médicaments et les axes de réflexions qui pourraient permettre d'améliorer la situation dans les années à venir.

1. Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011

L'affaire Mediator® a montré, outre la stratégie des laboratoires Servier, que les défaillances du système de pharmacovigilance, le cloisonnement des instances sanitaires et la lourdeur administrative française ont engendrés une série de dysfonctionnements qui n'ont pas permis une évaluation du risque efficace et le retrait du marché du Médiator®. À la suite de ce scandale, de nombreux travaux de concertation ont permis de réorganiser le système de sécurité sanitaire français. L'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) devient alors l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Répondant au besoin de réformer le système de sécurité sanitaire français, la loi n°2011-2012 (dite loi BERTRAND) relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé est adoptée le 29 décembre 2011 par l'assemblée nationale. Elle s'articule autour de trois axes principaux :

- La prévention des conflits d'intérêt
- Le renforcement de la pharmacovigilance
- La création d'une nouvelle agence du médicament. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) est remplacée par l'ANSM, qui dispose de nouvelles prérogatives prévues à l'article 5.

En outre, cette loi a contribué à renforcer le dispositif réglementaire français de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement. Ce dispositif s'inscrit dans le cadre de la directive européenne 2001/83/CE et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. L'article 81 de cette directive préconise aux Etats membres de mettre en place des obligations de service public pour le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché comme pour les distributeurs de médicaments. La directive 2004/27/CE du parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifie la directive 2001/83/CE et y introduit (article 23 bis) l'obligation de notifier, au plus tard 2 mois avant, l'autorité compétente de l'Etat membre concerné par une décision d'arrêt provisoire ou définitive de mise sur le marché d'un médicament.

Devant l'augmentation du nombre de ruptures de stock et des tensions d'approvisionnement en médicaments, le gouvernement prend conscience de la nécessité de renforcer la législation française. Xavier BERTRAND, alors Ministre de la Santé, annonce en septembre 2011 le déploiement d'un plan de lutte contre les ruptures d'approvisionnement. Il va alors choisir de transposer en droit français les mesures de la directive 2001/83/CE, notamment en termes d'obligations de service public et de mise en place de sanctions. C'est pourquoi la loi 2011-2012, également appelée loi « médicament », comprend également un certain nombre de mesures qui viennent renforcer le dispositif réglementaire de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement :

- En étendant le délai d'information de l'ANSM en cas de suspension ou d'arrêt de commercialisation d'un médicament pour lequel il n'existe pas d'alternative thérapeutique sur le marché français. L'exploitant doit alors avertir l'agence de son intention un an auparavant (contre 6 mois précédemment) (50). (article L5124-6 du CSP)
- En mettant en place un système d'astreinte et des obligations de service public pour les grossistes-répartiteurs. Ces derniers sont tenus d'assurer l'approvisionnement continu du marché national pour couvrir les besoins des patients (51). (article L5124-17-2 du CSP)
- En prévoyant des sanctions financières pour manquements aux obligations des laboratoires exploitants et des grossistes-répartiteurs (52). (article L5421-8 du CSP)

2. Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012

Le 28 septembre 2012, le premier ministre adopte le décret n°2012-1096 relatif à l'approvisionnement en médicament à usage humain. Ce décret introduit pour la première fois une définition de la rupture d'approvisionnement dans la législation française en la définissant comme « l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures. »

Au sein de l'Union européenne, seules la France, la Roumanie et la Slovénie ont introduit une définition des ruptures d'approvisionnement de médicaments dans leur législation nationale. De surcroît, ces définitions sont sensiblement différentes.

En plus de cette définition, le décret modifie le code de la santé publique en y introduisant un certain nombre d'obligations réglementaires concernant le laboratoire exploitant et le grossiste-répartiteur. Celles-ci ont pour but de fluidifier et de sécuriser la chaîne de distribution du médicament.

2.1. Obligations réglementaires des laboratoires exploitants

Les laboratoires exploitants doivent assurer un approvisionnement approprié et continu des grossistes-répartiteurs, leur permettant de remplir leurs obligations et de couvrir les besoins du marché français (53). (article R. 5124-48-1 du CSP)

Afin d'améliorer l'anticipation des ruptures d'approvisionnement, les laboratoires exploitants sont tenus de mettre en place des « centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs ». Ce dispositif, qui peut être sous-traité, a été mis en place pour améliorer la circulation de l'information en cas de rupture d'approvisionnement et permettre lorsque nécessaire la dispensation en urgence de la spécialité manquante. La traçabilité de ces approvisionnements d'urgence est assurée puisque l'exploitant en informe les ARS trimestriellement, en mentionnant les destinataires et les quantités fournies.

Par ailleurs, l'exploitant informe l'ANSM de toute situation de rupture d'approvisionnement effective ou anticipée. Il renseigne « les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition ». Il précise, le cas échéant, le nom des médicaments pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique en rupture.

En retour, l'ANSM tient les professionnels de santé informés et émet des recommandations dans la gestion des pénuries de médicaments.

2.2. Obligations réglementaires des grossistes-répartiteurs

Le décret précise les obligations de service public appartenant aux grossistes-répartiteurs : ils sont tenus de disposer d'un assortiment comportant, pour une spécialité pharmaceutique donnée, au moins les neuf dixièmes des présentations commercialisées en France (54). Ceci afin de satisfaire la consommation habituelle pour une durée supérieure à deux semaines. Ils doivent honorer les commandes passées par les pharmacies dans un délai de 24 heures (hors week-ends et jours fériés).

L'entreprise exerçant l'activité de grossiste-répartiteur doit déclarer à l'ANSM le territoire sur lequel chacun de ses établissements exerce son activité. La déclaration est jointe au dossier de demande d'autorisation d'ouverture de l'établissement pharmaceutique qui est soumis à l'ANSM pour évaluation.

Le grossiste-répartiteur doit informer l'exploitant de toute rupture d'approvisionnement dont il n'a pas déjà été notifié par l'ANSM. Les officinaux et les pharmaciens exerçant dans les PUI peuvent également le faire, notamment via les centres d'appel d'urgence.

Les grossistes-répartiteurs participent à un système d'astreinte pour les week-ends (de 14h le samedi jusqu'au lundi matin) et jours fériés qui permet de livrer le médicament dans un délai de 8 heures :

- A la demande du préfet, après avis du directeur général de l'ARS, pour répondre à une situation d'urgence sanitaire, notamment en cas de menace d'épidémie.

- A la demande du pharmacien de garde, pour répondre aux besoins urgents de sa patientèle.

A titre exceptionnel et en l'absence d'autre source d'approvisionnement, le directeur général de l'ANSM peut imposer à un grossiste-répartiteur de livrer une pharmacie située en dehors de son territoire de répartition.

Les apports successifs de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et du décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 sont résumés ci-dessous.



Figure 12 : Apports de la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et du décret 2012-1096 du 28 septembre 2012 dans la gestion des pénuries de médicaments (55)

La loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 et le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 ont permis de poser les premiers jalons dans la législation française. Ils ont défini la rupture d’approvisionnement et mis en place des obligations réglementaires pour les laboratoires exploitants et les grossistes-répartiteurs ainsi que des sanctions financières en cas de manquements à ces mêmes obligations. Ces mesures, nécessaires, ont contribué à contenir l’augmentation du phénomène entre 2013 et 2016. En effet, les chiffres de l’ANSM montrent que le nombre de signalements de ruptures ou de tensions d’approvisionnement est resté relativement stable durant cette période, autour de 400.

3. Loi 2016-41 du 26 janvier 2016

La loi 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé s’intéresse à nouveau au sujet et apporte, à l’article 151, de nouveaux outils dans la lutte contre les ruptures d’approvisionnement de médicaments.

Grâce à cette loi, la France est le premier pays à transformer les obligations réglementaires (précitées) introduites précédemment en obligations légales et à introduire des sanctions administratives et financières en cas de manquement à ces obligations.

3.1. Définitions

Le décret 2016-993 du 20 juillet 2016 affine la notion de rupture d’approvisionnement, en créant une distinction entre les ruptures liées à la fabrication et celles liées à la distribution des médicaments (56).

Rupture d’approvisionnement :

La rupture d’approvisionnement se définit comme l’incapacité pour une pharmacie d’officine ou une pharmacie à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après en avoir effectué une demande d’approvisionnement auprès de deux grossistes-répartiteurs. Ce délai peut être réduit à l’initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient.

Rupture de stock :

La rupture de stock correspond quant à elle à l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament. Elle intervient donc chez le fabricant et peut entraîner, une rupture de d'approvisionnement à l'autre bout de la chaîne du médicament, au niveau de l'officine ou de la PUI.

3.2. Les apports de la loi 2016-41 et du décret 2016-993

La loi 2016-41 a introduit deux nouveaux concepts importants dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement : les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et les plans de gestion des pénuries.

Le médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) est défini comme un médicament (ou une classe de médicament) pour lequel « une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante au regard de la gravité ou de potentiel évolutif de la maladie. »

Pour les MITM dont la rupture ou le risque de rupture de stock présente un risque grave et immédiat pour le patient, les titulaires d'AMM et les laboratoires exploitants ces AMM doivent élaborer et mettre en œuvre des plans de gestion des pénuries (PGP) dans le but de prévenir et de pallier toute rupture de stock. Ces PGP prévoient notamment la constitution de stocks de médicaments, le recours à d'autres sites de fabrication de matières premières à usage pharmaceutique et l'identification de spécialités pharmaceutiques pouvant constituer une alternative thérapeutique.

L'ANSM est chargée d'établir la liste des médicaments et des classes de médicaments considérés d'intérêt thérapeutique majeur, cette liste est ensuite publiée sur le site internet de l'agence Les arrêtés du 27 juillet 2016 (57) et du 26 juillet 2016 (58) précise respectivement les classes de MITM et les vaccins essentiels concernés par les PGP : 71 classes ATC et 25 vaccins soit quasiment tous les vaccins commercialisés en France. Puis ce sont les titulaires et

les exploitants d'AMM qui identifient parmi les MITM des classes thérapeutiques précisées par arrêté ministériel, ceux qui doivent faire l'objet d'un PGP au vu :

- De l'absence de médicament contenant la même substance active ou de médicament de la même classe thérapeutique disponible en quantité suffisante sur le territoire.
- Des risques liés à la fabrication du médicament, par exemple l'absence d'autres sites de fabrication et/ou de conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement, la complexité des opérations précitées ou de celles relatives au stockage ou au transport du médicament concerné.

Afin de limiter l'impact et la durée des ruptures d'approvisionnement en MITM, les PUI et officines peuvent dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée sur décision du Directeur Général de l'ANSM.

3.3. Les nouvelles obligations de la loi 2016-41 du 26 janvier 2016

Poursuivant les efforts de lutte contre les ruptures d'approvisionnement en médicaments, le législateur français mit en place en 2016 de nouvelles obligations concernant à la fois les industriels du médicament et les grossistes-répartiteurs.

3.3.1. Nouvelles obligations des industriels du médicament :

Les responsabilités des industriels du médicament sont élargies. Aux sanctions financières encourues par les entreprises pharmaceutiques, viennent s'ajouter des sanctions administratives notamment pour non-information de l'ANSM d'une décision d'arrêt de commercialisation, d'un retrait de lot, d'une rupture ou d'un risque de rupture de stock ou pour non-respect de l'obligation à mettre en place des solutions alternatives, des mesures prévues par les PGP et des mesures d'accompagnement des professionnels de santé et des patients (59).

Les laboratoires exploitants doivent élaborer des PGP pour certains MITM et informent les ARS et l'ANSM en cas de rupture effective ou prévue. Ces mesures doivent contribuer à limiter l'impact des ruptures de stocks sur la chaîne d'approvisionnement. Si la rupture d'approvisionnement est avérée, les solutions alternatives sont prévues pour pallier l'absence temporaire du médicament.

3.3.2. Nouvelles obligations des grossistes-répartiteurs :

La loi 2016-41 renforce les obligations de service public des grossistes-répartiteurs. Ces derniers ne sont autorisés à exporter ou à revendre un médicament à une entreprise qui se livre à l'export, que s'ils ont rempli leurs obligations de service public. Le texte précise que les grossistes-répartiteurs ne sont pas autorisés à vendre pour l'export, un MITM qui serait en rupture ou en tension d'approvisionnement en France.

Les apports de la loi 2016-41 du 26 janvier 2016, du décret 2016-993 du 20 juillet 2016 et des arrêtés du 26 et du 27 juillet 2016 dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont résumées ci-dessous (Figure 13).

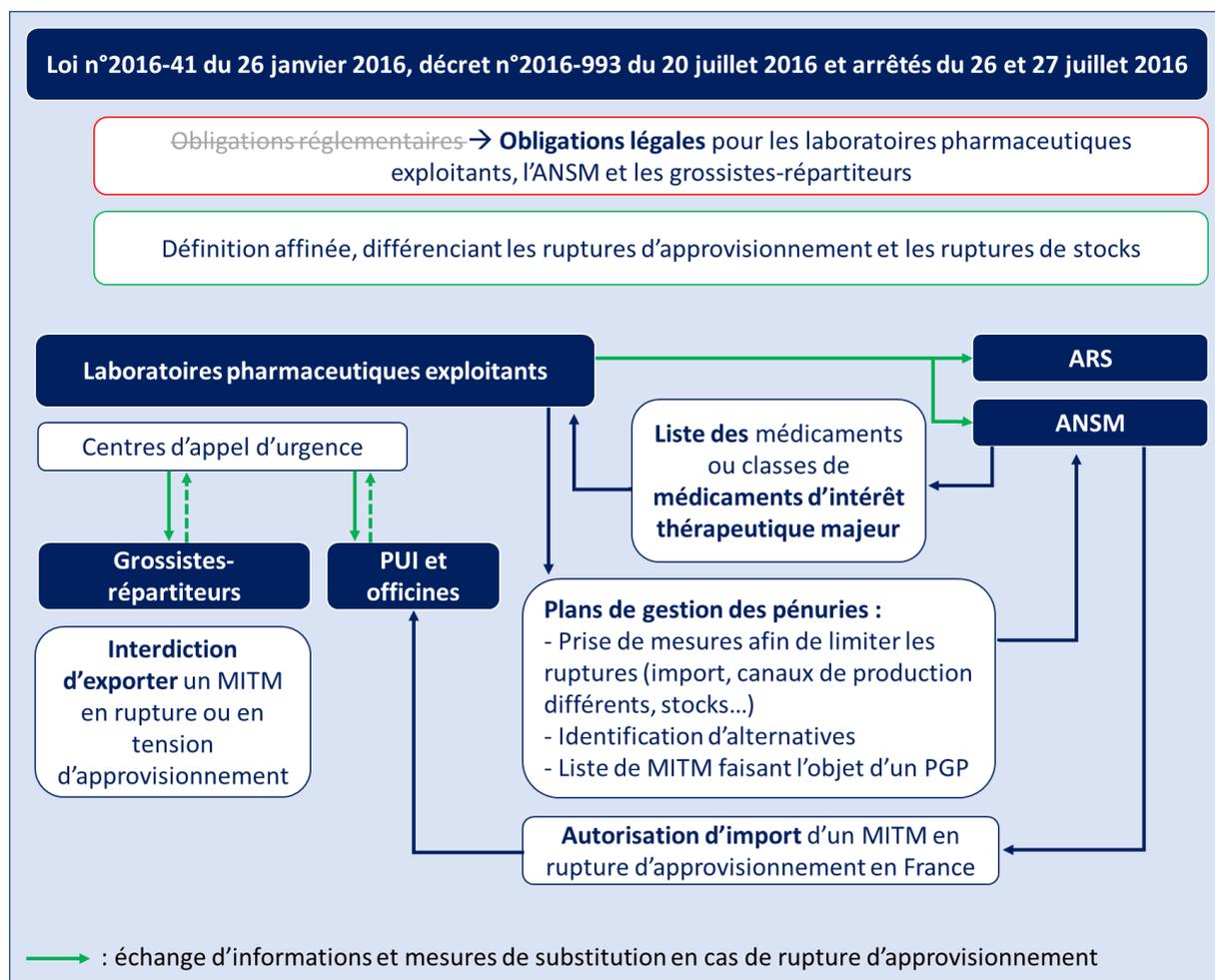


Figure 13 : Apports de la loi 2016-41, du décret 2016-993 et des arrêtés du 26 et du 27 juillet 2016 dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments

4. Discussion

Les ruptures d'approvisionnement ne sont pas un phénomène nouveau, bien qu'il soit difficile de trouver des données chiffrées fiables antérieures à 2013. C'est en effet la loi Bertrand du 29 septembre 2011 qui a introduit l'obligation de déclarer toute rupture et tension d'approvisionnement à l'ANSM. Toutefois, le phénomène a pris une ampleur inquiétante ces dernières années. Les conséquences sont palpables puisqu'un quart des français a déjà été confronté à une rupture d'approvisionnement en médicaments (un tiers des patients en ALD). Des conséquences économiques négatives se font ressentir tout au long de la chaîne du médicament, nécessitant la mobilisation de moyens techniques et surtout humains dans la gestion des pénuries. Pour certaines très médiatisées, ces ruptures inquiètent l'opinion publique et les professionnels de santé qui doivent y faire face quotidiennement.

La loi Bertrand en 2011 et la loi de modernisation du système de santé en 2016 ont posé les premiers jalons d'une réglementation française dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Les obligations légales imposées aux acteurs de la chaîne du médicament, ont permis une meilleure anticipation des renouvellements par les officinaux et une plus grande réactivité des industriels en améliorant notamment la circulation de l'information. Une parfaite communication entre les pharmaciens, les grossistes-répartiteurs, les laboratoires exploitants et les autorités de santé semble naturellement être une condition *sine qua non* du bon approvisionnement du marché en médicaments. Une meilleure transparence permettrait de limiter les conflits entre les acteurs de la chaîne du médicament et d'identifier plus clairement les causes racines des ruptures d'approvisionnement.

Mis en place à l'initiative de l'Ordre National des Pharmaciens, le DP-Ruptures s'est révélé être un outil pertinent, en améliorant la communication et ainsi la gestion des situations de rupture. Le DP-Ruptures est en cours de développement pour une mise en place chez les grossistes-répartiteurs, ce qui permettrait de détecter les problèmes d'approvisionnement plus tôt, au stade de la tension d'approvisionnement, et de prendre des mesures d'urgence afin d'éviter les situations de rupture ou d'en limiter l'impact.

Afin d'améliorer encore la gestion des pénuries et d'éviter que le phénomène ne prenne toujours plus d'importance, des mesures à court terme permettant d'atténuer rapidement les ruptures d'approvisionnement seront nécessaires, mais il ne faudra pas négliger les mesures de fond pour les prévenir à plus long terme.

4.1. Les PUI face aux pénuries

Avec l'augmentation du nombre de ruptures d'approvisionnement, les hôpitaux se retrouvent face à une situation préoccupante, à laquelle ils sont particulièrement vulnérables. Les médicaments les plus touchés sont pour certains essentiels dans le traitement de maladies graves. Les conséquences à minima sont une désorganisation des soins qui mobilise le personnel de l'hôpital dans la gestion de la pénurie. Selon l'affection traitée, cela peut aller jusqu'à la perte de chance majeure pour les patients.

Les causes de rupture sont les mêmes qu'à l'officine, hormis le fonctionnement des achats qui est différent. Les achats hospitaliers de médicaments se font via des centrales d'achat, qui regroupent les commandes et publient des appels d'offres. Ce mode de fonctionnement a permis de réaliser de substantielles économies, en créant des marges de négociations importantes avec les laboratoires. Ce système s'accompagne également d'une série d'effets pervers : massification des appels d'offres, création de monopoles, variations artificielles de la demande, qui nuisent au bon approvisionnement en médicaments.

Afin d'éviter de créer des monopoles (sur une aire thérapeutique donnée ou un médicament en particulier), ne pourrait-on pas simplement scinder le marché ? Au lieu de se fournir auprès d'un seul laboratoire, les centrales d'achat attribuerait alors le marché à plusieurs entreprises, s'engageant chacune sur une quantité. En cas de défaillance d'un des fournisseurs, les hôpitaux se fourniraient auprès d'un des autres laboratoires ayant remporté l'appel d'offres. Ce système pourrait apporter une plus grande flexibilité en évitant que la concurrence entre industriels étouffe certaines firmes et que celles-ci se retrouvent dans l'impossibilité de répondre à la demande en cas de rupture de stocks chez le fournisseur initial. L'intérêt de scinder les marchés serait aussi de permettre une meilleure anticipation de la

demande, en évitant les variations artéfactuelles induites par des appels d'offres de plus grande taille. Enfin, le délai entre l'obtention du marché et les premières livraisons pourrait également être allongé, pour laisser aux laboratoires plus de temps pour anticiper et s'adapter à la demande.

4.2. L'envers de la mondialisation de la production et du marché pharmaceutique

Les pénuries de médicaments ne connaissent pas de frontière, elles sévissent partout. Les causes sont nombreuses et intriquées, certaines trouvent leurs origines au niveau local, d'autres sont ancrées dans un contexte global. Les principales causes de ruptures d'approvisionnement sont la tension entre la demande mondiale et les capacités de production des industriels, et les fluctuations imprévues du marché. L'environnement réglementaire, qui encadre la production et la commercialisation du médicament, vise en premier lieu à protéger le patient. Il se traduit sur le terrain par la mise en place de mesures et de dispositifs dont certains peuvent être plus ou moins contraignants pour les entreprises du médicament, ce qui entraîne parfois des situations de ruptures.

Certaines ruptures sont prévisibles, d'autres sont plus difficiles à anticiper, c'est le cas notamment des incidents de production. En tout état de cause, aucun des maillons de la chaîne du médicament ne saurait être incriminé de manière individuelle. Cette chaîne est complexe, fait intervenir de nombreux acteurs et plusieurs canaux de distribution, mais elle est performante et bien organisée dans son ensemble. Le plus souvent, les dysfonctionnements amenant des situations de rupture sont isolés et ponctuels, ils ne nécessitent pas forcément de réorganiser le circuit du médicament.

Certains facteurs trahissent quant à eux des tendances qui représentent un certain danger pour l'approvisionnement en médicaments. C'est le cas de la délocalisation massive de la production de substances actives pharmaceutiques principalement en Chine et en Inde.

A ce niveau, la perte d'indépendance de l'Europe comporte deux inconvénients :

- Le premier, stratégique : l'Europe ne s'auto-suffit pas à elle-même et les industriels du médicament doivent se fournir ailleurs en substances actives et matières premières pharmaceutiques. Dès lors, le marché européen est mis en concurrence avec tous les autres marchés du monde et la loi de l'offre et de la demande s'impose. Ce risque est cependant tout relatif concernant l'Europe, qui reste un des marchés les plus attractif et rémunérateur du monde.
- Le second, en matière de qualité : les fabricants d'actifs pharmaceutiques sont tenus de respecter les bonnes pratiques de fabrication (ou GMP: good manufacturing practices). Or, vu le nombre de sites de production concernés, le fait est que les autorités françaises ne sont pas en mesure de tous les inspecter régulièrement. Les problèmes rencontrés avec les spécialités à base de valsartan (puis d'irbésartan plus récemment) révèlent le danger que représente la délocalisation d'une partie de la production vers certains pays comme l'Inde et la Chine. Outre l'insécurité relative liée à l'environnement géopolitique, cela démontre qu'une mauvaise maîtrise de la qualité peut être à l'origine d'importantes ruptures d'approvisionnement.

La perte d'indépendance de l'Europe concernant la production des substances actives pharmaceutiques représente un réel danger pour l'approvisionnement du marché européen en médicaments. Afin de rapatrier une partie de la production, des mesures de fond sont à entreprendre pour renforcer l'attractivité de la France, ou plus largement de l'Europe. On pourrait imaginer par exemple un système incitatif avec une aide à la création d'emploi dans le domaine de la production pharmaceutique pour les entreprises souhaitant réinternaliser et/ou relocaliser une partie de leur production. Sur un marché hautement concurrentiel, cet avantage financier ne pourra être efficace que s'il est assorti d'autres mesures incitatives et d'obligations de service public. En effet, si l'on considère uniquement le coût de la main d'œuvre, il semble inenvisageable de s'aligner sur les pays asiatiques. Dans le but d'inciter les firmes pharmaceutiques à conserver ou à relocaliser une partie de leur production en Europe,

l'attribution d'un marché hospitalier pourrait être attribuée préférentiellement aux entreprises qui produisent en Europe.

Les facteurs économiques ne sont pas directement responsables des ruptures d'approvisionnement, ils n'en restent pas moins un des déterminants les plus importants. Les entreprises du médicament en tiennent compte afin d'optimiser leur fonctionnement. La production en flux tendu, le fait de favoriser le ou les sites les plus rentables, l'allocation des stocks disponibles selon les pays, sont incontestablement le fruit de décisions influencées par l'économie. En ce sens, ils contribuent aux phénomènes de tensions et de ruptures d'approvisionnement en augmentant les risques.

L'exportation parallèle, qui repose sur la libre circulation des marchandises en Europe, consiste pour un grossiste à exporter un médicament en direction d'un autre pays. L'intérêt pour le grossiste est de réaliser un bénéfice en exportant la marchandise vers un pays où son prix est plus élevé. Non seulement l'exportation parallèle échappe totalement aux laboratoires exploitants mais elle est susceptible de désorganiser la distribution du médicament en Europe et aggraver des situations de pénurie. En ce sens, elle devrait être strictement réglementée et utilisée uniquement à l'initiative des autorités de santé pour limiter les ruptures d'approvisionnement.

4.3. Les médicaments anciens : un cas à part

Les investissements nécessaires à l'optimisation des processus de fabrication ou au maintien de la conformité réglementaire peuvent également influencer la disponibilité du médicament sur le marché. Lorsque la rentabilité d'un médicament diminue et/ou que ces investissements deviennent trop importants, les laboratoires exploitants peuvent prendre la décision d'en arrêter la commercialisation. Cette problématique concerne notamment les médicaments anciens, dont le prix a diminué avec les années et dont certains sont restés indispensables dans l'arsenal thérapeutique.

En effet, les produits les plus innovants semblent relativement épargnés par les pénuries. En revanche les médicaments anciens, pour certains essentiels, sont régulièrement en rupture d'approvisionnement. Il s'agit notamment d'antibiotiques ou d'anticancéreux. Ces

produits sont un cas particulier qui regroupe l'ensemble des problématiques car ils sont anciens, souvent enregistrés en procédure nationale, le prix a été tiré vers le bas par les politiques de maîtrise des coûts de santé et l'apparition des médicaments génériques. De plus, l'optimisation du process de fabrication et/ou le transfert de la production sur un autre site seraient compliqués (délai d'évaluation puis de mise en place des changements) et coûteux. L'évaluation et l'anticipation des besoins est absolument cruciale au bon approvisionnement du marché, d'autant plus que ces médicaments sont pour certains fabriqués lors de campagnes de production qui peuvent être annuelles.

Concernant les médicaments anciens, la baisse des prix semble donc avoir une influence néfaste qui serait indirectement liée à des discontinuités d'approvisionnement. Pour éviter que les industriels délaissent l'exploitation des produits anciens, il faudrait pouvoir augmenter ou maintenir le prix de ces médicaments à un niveau à la fois rentable pour les industriels et soutenable pour l'Assurance Maladie. Le prix des médicaments anciens ne devrait pas systématiquement être dévalué, mais devrait pouvoir être réévalué (à la baisse ou à la hausse) régulièrement, au regard du service médical rendu.

Confrontés à la même problématique, la Suisse et les Etats-Unis ont mis en place une solution alternative en permettant à la Pharmacie des Armées suisse et aux grands hôpitaux américains, de produire certains médicaments anciens et essentiels. En France, la Pharmacie centrale des armées (PCA) développe et produit des antidotes destinés à protéger les militaires et la population contre les risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques. La PCA joue un rôle très important dans la défense nationale, elle a notamment permis de fournir de l'Iodure de Potassium aux expatriés français au Japon lors de la catastrophe nucléaire de Fukushima en 2011. Etablissement pharmaceutique depuis janvier 1997, la PCA est initialement autorisée à fabriquer des médicaments sous formes sèches, tels que des comprimés et des gélules. Elle est également autorisée depuis 2003 à fabriquer des médicaments stériles. François CAIRE-MAURISIER, pharmacien en chef et commandant de la pharmacie centrale des armées, déclare en juin 2016 que la PCA dispose d'une dizaine de lignes de production qui produisent 150 à 400 lots par an (60). Les tailles de lot pouvant aller jusqu'à 600 000 comprimés, elles sont cependant beaucoup plus modestes pour les médicaments injectables.

La pharmacie centrale des armées a une mission bien précise, d'une importance majeure pour le pays, considérant le paysage géopolitique international. La PCA ne serait donc pas en mesure de produire les médicaments injectables et les vaccins en rupture de stock, et il semble peu probable que ses lignes de production soient utilisées pour produire les médicaments sous forme sèche concernés par la pénurie, en dehors d'une situation d'urgence sanitaire pour la nation.

Les grands hôpitaux français seraient-ils en mesure de pallier les ruptures d'approvisionnement qui touchent de nombreux médicaments essentiels à l'hôpital, notamment en oncologie et en anesthésie-réanimation... en produisant eux-mêmes ces médicaments ?

4.4. Vers un modèle de flexibilité réglementaire à l'américaine ?

En 2013, les Etats-Unis ont mis en place un plan stratégique de prévention des ruptures d'approvisionnement (61). Cet ensemble de mesures permet aux industriels et aux agences concernées d'agir en coordination pour prévenir et limiter les pénuries de médicaments. Pour exemple, si un résultat hors spécification est détecté lors des contrôles en cours ou en fin de production d'un médicament essentiel considéré comme « vulnérable à la pénurie », ce dispositif laisse la FDA libre de prendre la décision nécessaire quant au devenir des lots concernés, au vu des résultats de l'analyse de risques. L'agence étudie au cas par cas la possibilité de mettre en place une solution sans risque pour le patient, afin d'éviter la rupture d'approvisionnement. Ce fut le cas notamment pour des spécialités injectables dans lesquelles des particules avaient été détectées. L'agence américaine du médicament permit aux laboratoires de libérer les lots et de distribuer le produit accompagné d'une lettre d'avertissement aux professionnels de santé stipulant la nécessité de filtrer avant administration, ou de ne pas faire l'injection en intra-musculaire ou en intra-veineuse (cf. Annexe III). De cette façon, le mode de flexibilité réglementaire présenté dans le plan stratégique de 2013 a permis de considérablement réduire le nombre de ruptures d'approvisionnement causées par des défauts qualité ou réglementaire.

En Europe, l'EMA a mis en consultation publique en avril 2018 un document qui prévoit qu'en cas de non-conformité aux bonnes pratiques de fabrication, les autorités de santé puissent décider au cas par cas d'accepter le risque, en laissant le laboratoire concerné, produire et commercialiser un médicament considéré comme essentiel, si cela permet d'éviter des ruptures d'approvisionnement (62). Les éventuelles mesures dérogatoires relèveraient alors des autorités compétentes de chaque état membre concerné par le risque de rupture d'approvisionnement.

La flexibilité réglementaire basée sur l'évaluation des risques des non-conformité aux BPF permettrait vraisemblablement de réduire l'impact de certaines ruptures. Toutefois, on peut se demander si cette mesure ne constituerait pas un recul vis-à-vis de la qualité pharmaceutique, en permettant la distribution de médicaments non-conformes aux BPF. En effet, lorsqu'une autorisation d'ouverture d'un établissement pharmaceutique et une AMM sont délivrées à un laboratoire, celui-ci s'engage non-seulement à respecter les BPF mais aussi à délivrer un médicament de qualité. En adoptant un tel dispositif, l'EMA serait prête, dans certaines conditions, à accorder des concessions aux laboratoires pharmaceutiques sur la qualité des médicaments.

Dans une certaine mesure, ne peut-on pas y voir un aveu de faiblesse face aux phénomènes de ruptures d'approvisionnement ? Au risque d'adresser un message dangereux aux industriels du médicament sur la souplesse du dispositif de flexibilité réglementaire, celui-ci devrait être utilisé de façon exceptionnelle, au cas par cas et selon une analyse de risque étudiée conjointement par le laboratoire concerné et l'ANSM, en prenant en compte les conséquences de l'indisponibilité du traitement pour le pronostic et la qualité de vie des patients.

4.5. De l'importance de la coordination au niveau européen

La gestion des pénuries de médicaments mobilise beaucoup de ressources humaines et techniques, notamment au niveau des autorités sanitaires comme l'ANSM, qui est impliquée dans la prévention et la gestion des ruptures d'approvisionnement ainsi que dans le suivi des médicaments à risques de tensions d'approvisionnement. Le phénomène prenant de l'ampleur, il devient nécessaire d'allouer des moyens dédiés, afin d'anticiper et de gérer au mieux la situation. L'Union Européenne, cette construction supranationale, pourrait être une réponse aux ruptures d'approvisionnement en permettant la mise en commun des moyens et une prise de hauteur par rapport à une situation vécue différemment selon les pays. La création d'une cellule européenne de gestion des pénuries semble plus que jamais nécessaire pour cristalliser cette coopération internationale. C'est pourquoi l'Association européenne des Pharmaciens Hospitaliers (EAHP) dans son dernier sondage sur les ruptures d'approvisionnement à l'hôpital, l'Académie nationale de Pharmacie dans son rapport intitulé « Indisponibilité des médicaments » et le Sénat français au travers du rapport d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins, appellent la Commission Européenne à s'enquérir du sujet et à affirmer son rôle dans la coordination des autorités sanitaires nationales européennes (63) (64) (65).

A l'heure actuelle, la coordination européenne dans la lutte contre les pénuries de médicaments n'en est qu'à un stade précoce. Un groupe de travail commun a été créé en décembre 2016 entre l'HMA⁶ et l'EMA sur la disponibilité des médicaments : « HMA/EMA joint task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use ». Ce groupe de travail œuvre pour améliorer la disponibilité du médicament en Europe et a établi un plan de travail allant de fin 2018 à fin 2020 (66). Les priorités fixées sont de :

- Faciliter les démarches réglementaires en utilisant les outils existants
- Développer des stratégies pour améliorer la prévention et la gestion des ruptures dans la chaîne d'approvisionnement

⁶ HMA: « Head of medicines agencies » est le réseau des directeurs des agences nationales compétentes en matière de réglementation des médicaments et des produits de santé à usage humain et vétérinaire au sein de l'espace européen.

- Encourager l'amélioration des pratiques dans la prévention des ruptures d'approvisionnement
- Favoriser la collaboration entre les différents acteurs et améliorer le partage d'information et d'expérience entre les autorités sanitaires européennes
- Améliorer l'information des citoyens européens sur les problèmes d'approvisionnement en médicaments.

Les mesures prises par la commission européenne sont traduites en droit national par les différents Etats Membres. Ce processus relativement long explique le délai entre l'élaboration d'un projet de loi ou de recommandation au niveau européen et sa mise en application au niveau national. Depuis 2015, l'EMA a mis en place un groupe de travail sur les ruptures d'approvisionnement, chargé notamment de formuler une définition européenne de la rupture d'approvisionnement. A ce jour au sein de l'Union européenne, seules la France, la Belgique, la Roumanie et la Slovénie ont introduit une définition légale des ruptures d'approvisionnement de médicaments. De surcroît, ces définitions sont sensiblement différentes (67) (68) (69) (70). Afin de s'attaquer ensemble au problème, les états membres doivent considérer une même définition des ruptures d'approvisionnement.

Le cas des vaccins illustre parfaitement les discordances qui existent au sein même de l'Union Européenne. Les recommandations vaccinales sont différentes d'un pays à l'autre et peuvent évoluer dans le temps, en considération de l'évolution des politiques de santé et des nouvelles connaissances scientifiques. L'élaboration d'un calendrier vaccinal commun pourrait contribuer à réduire les ruptures d'approvisionnement, et possiblement optimiser la couverture vaccinale. L'harmonisation des recommandations vaccinales au niveau européen permettrait d'améliorer la prévisibilité de la demande, qui est un des piliers du bon approvisionnement en médicaments.

Aux Etats-Unis, la loi 112 – 144 du 9 juillet 2012 sur la sécurité et l’innovation (FDASIA: Food and Drug Administration safety and innovation act) et la mise en place dès 2013, d’un plan stratégique de lutte contre les ruptures d’approvisionnement en médicaments, ont rencontré une franche réussite. Comme le montre le graphique ci-dessous (Figure 14), le nombre de ruptures d’approvisionnement a chuté suite à l’application de cette loi :

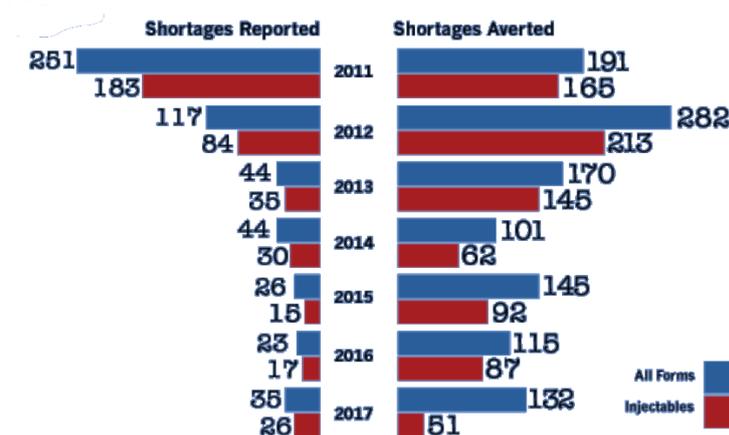


Figure 14 : Nombre de ruptures d'approvisionnement signalées et évitées aux Etats-Unis entre 2011 et 2017 (71)

Force est de constater avec le recul de 6 ans de mise en œuvre, que la stratégie américaine a porté ses fruits. Serait-il souhaitable de s’en inspirer pour construire une politique commune européenne ? Voir l’étendre au niveau international via l’ICH ? Les retours d’expérience et la mise en commun des données recueillies dans chaque pays serviraient à élaborer des recommandations destinées aux laboratoires pharmaceutiques et aux autorités sanitaires du monde entier.

CONCLUSION

Tout au long de ce travail de thèse, j'ai été particulièrement marqué par le parallèle entre la santé publique et l'intérêt des patients d'une part, et le pragmatisme des industriels du médicament face à la réalité économique du marché mondial d'autre part. D'un côté il y a l'universalité des soins et le souci du patient, des valeurs partagées par tous les professionnels de santé. De l'autre il y a les intérêts financiers, car les entreprises du médicament ne sont pas des organisations philanthropiques. Cependant, les profits qu'elles réalisent servent à assurer leur fonctionnement, et sont en partie réinvestis dans la recherche et le développement de nouveaux produits. C'est en quelque sorte un mal nécessaire, vecteur de progrès et d'avancées thérapeutiques. Les intérêts des laboratoires pharmaceutiques doivent ainsi pouvoir combiner la réussite financière et l'universalité des soins. D'où l'importance de défendre le monopole pharmaceutique qui impose, en France, qu'un Pharmacien Responsable siège au Comité d'Administration de toute entreprise pharmaceutique. C'est lui qui supervise et organise toutes les activités pharmaceutiques, il est le garant du respect des intérêts de santé publique au sein de son laboratoire. Tandis qu'ailleurs en Europe et dans le reste du monde, cette fonction est représentée par une « qualified person » ou « authorised person », qui peut être un pharmacien, un biologiste, un chimiste, etc... jugé compétent selon son expérience, mais qui ne partage pas nécessairement le même engagement envers les patients et dont les responsabilités au sein du laboratoire sont moins larges (cf. Annexe IV).

Intérêts économiques et santé publique ne font pas toujours bon ménage, cela est très visible à l'hôpital où les politiques de rationalisation des coûts de santé ont parfois indirectement une incidence négative sur la qualité des soins. Cette balance doit trouver un équilibre pour ne léser aucun des acteurs de la chaîne du médicament, et il n'y aura pas de solutions pérennes aux ruptures d'approvisionnement si celles-ci ne sont pas économiquement viables.

Les causes de ruptures d'approvisionnement sont variées et, pour nombre d'entre elles, à considérer dans un contexte mondial. Dès lors, l'harmonisation internationale et la construction d'une politique commune européenne revêt une importance particulière. Elle doit permettre d'améliorer les conditions d'approvisionnement en médicaments en instaurant des moyens efficaces de lutte contre les pénuries et en favorisant la production de médicaments en Europe.

Mon travail a été rattrapé par l'actualité puisque face à l'urgence de la situation, le gouvernement français s'est à nouveau saisi de cet important sujet de santé publique. Faisant suite au rapport de la Mission d'Information sénatoriale publié le 2 octobre 2018, la Ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès BUZYN, a présenté le 8 juillet 2019 sa feuille de route 2019/2022 (72). Le document présente une liste de 28 mesures pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. Les axes proposés reprennent en grande partie les propositions du Sénat, à savoir : promouvoir la transparence et la qualité de l'information, agir sur l'ensemble du circuit du médicament et améliorer la coordination au niveau national et européen. Le cas des médicaments anciens et essentiels est également abordé, avec des mesures spécifiques concernant les antibiotiques et les anticancéreux. Le but étant de garantir l'égalité des chances et l'accès à un traitement adapté pour tous, en évitant que les ruptures d'approvisionnement en médicaments ne s'aggravent dans les années à venir. Cette feuille de route sera enrichie des propositions des acteurs concernés, afin d'aboutir à un plan définitif qui sera adopté en septembre 2019.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Eric BEYSSAC

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CHAUVEAU, Sophie. Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960. *Histoire, économie et société*. 1998, 17ème année, n°1. Industrialisation et société en Europe Occidentale (1880-1970) : nouveaux aperçus. pp. 49-81.
2. Pénurie de vaccins et de médicaments : les inquiétudes de France Assos Santé confirmées par une enquête exclusive. *Site web de France Assos Santé*. [En ligne] 17 janvier 2019. [Citation : 17 janvier 2019.] <http://www.france-assos-sante.org/espace-presse/communiqués-de-presse/penurie-de-vaccins-et-medicaments-inquietudes-de-france-assos>.
3. *Enquête Leem 2018 sur les ruptures de stock*. Février 2019.
4. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures. *Site web de l'Ordre National des Pharmaciens*. [En ligne] 11 Janvier 2019. [Citation : 04 Janvier 2019.] <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>.
5. Comptes rendus de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins - Auditions du 19 juillet 2018. *Site web du Sénat*. [En ligne] [Citation : 2019 Mai 11.] http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20180716/mi_penurie.html#toc4.
6. *Article L4211-1 du Code de la santé publique*.
7. *Article R5124-34 du Code de la santé publique*.
8. *Article R5124-36 du Code de la santé publique*.
9. *Article L5138-3 du Code de la santé publique*.
10. *Article R5124-2 du Code de la santé publique*.

11. United States - European Union amended sectoral annex for pharmaceutical good manufacturing practices (GMPs). *Site web de la Food and Drug Administration*. [En ligne] 31 Octobre 2017. [Citation : 09 Février 2019.] <https://ustr.gov/sites/default/files/IssueAreas/Manufacturing/20170119%20Pharma%20MRA%20US%20EU%20%28FINAL%29.pdf>.
12. Import alert 66-40 : "Detention Without Physical Examination of Drugs From Firms Which Have Not Met Drug GMPs". *Site web de la FDA*. [En ligne] 30 Juillet 2019. [Citation : 1er Août 2019.] https://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html.
13. *Article L5125-33 du Code de la santé publique*.
14. *Article L5125-34 du Code de la santé publique*.
15. *Article L5125-35 du Code de la santé publique*.
16. Le circuit du médicament en France. *Site web du Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] 2017 Janvier 09. [Citation : 13 Février 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/le-circuit-de-distribution-du-medicament-en-france>.
17. La fixation des prix et du taux de remboursement. *Site web du Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] 10 Novembre 2016. [Citation : 22 Février 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>.
18. Comptes rendus de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins - Auditions du 12 juillet 2018. *Site web du Sénat*. [En ligne] 12 Juillet 2018. [Citation : 02 Décembre 2018.] http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20180709/mi_penurie.html.
19. *Article 26 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne*. Journal officiel n°C 326 du 26/10/2012 p.1 à 390. 2012/C 326/01.
20. *Article 36 du Traité sur le fonctionnement de l'Union européenne*. Journal officiel n°C 326 du 26/10/2012 p.1 à 390. 2012/C 326/01.

21. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The pharmaceutical industry in figures - Key data 2017. *Site Web de la EFPIA*. [En ligne] 2017. https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017_statisticbroch_v04-final.pdf.
22. Les entreprises du médicament en France. Publication du Bilan économique du Leem (édition 2018). *Site web du Leem*. [En ligne] 02 Juillet 2018. <https://www.leem.org/presse/publication-du-bilan-economique-du-leem-edition-2018>.
23. Gilbert BARBIER, Yves DAUDIGNY. "Le médicament : à quel prix ?", Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales. *Site web du Sénat*. [En ligne] 29 Juin 2016. [Citation : 03 Mars 2019.] <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-739.html>. n°739 (2015-2016).
24. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Les dépenses de santé en 2017 - Résultats des comptes de la santé - Edition 2018. *Site web du Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] 10 Septembre 2018. [Citation : 05 Mars 2019.] <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-depenses-de-sante-en-2017-resultats-des-comptes-de-la-sante-edition-2018>.
25. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). 2015.
26. LATIEULE, Sylvie. Chimie fine : "Le marché des petites molécules a rebondi", selon V.TOURAILLE (Sicos). *Site web de Industrie Pharma*. [En ligne] INFOPRO digital, 01 Septembre 2016. [Citation : 05 Février 2019.] <https://www.industriepharma.fr/chimie-fine-le-marche-des-petites-molecules-a-rebondi-selon-v-touraille-sicos,77267>.
27. European and US regulators agree on mutual recognition of inspections of medicines manufacturers. *Site web de l'EMA*. [En ligne] 02 Mars 2017. [Citation : 15 janvier 2019.] https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/european-us-regulators-agree-mutual-recognition-inspections-medicines-manufacturers_en.pdf.
28. Les entreprises du médicament. *Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem*. Atelier presse du 19 Février 2019.

29. Comité économique des produits de santé. *Rapport d'activité 2017*. Septembre 2018.
30. Ordonnance n°2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics. NOR: EINM1506103R .
31. Décret n°2016-360 du 25 mars 2016 relatif aux marchés publics. NOR: EINM1600207D.
32. *Code des marchés publics*. Edition 2006.
33. Achats hospitaliers - Le programme PHARE. *Site web du Ministère des solidarités et de la santé*. [En ligne] 25 Octobre 2017. [Citation : 13 Mars 2019.] <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/performance-des-etablissements-de-sante/achats-hospitaliers-10860/phare>.
34. *Site web de UniHA, La coopérative des acheteurs hospitaliers*. [En ligne] [Citation : 25 Février 2019.] www.uniha.org/.
35. *Site web de Resah, Le réseau des acheteurs hospitaliers*. [En ligne] [Citation : 25 Février 2019.] www.resah.fr/.
36. Rapports d'activité. *Site web de l'Agence générale des équipements et des produits de santé*. [En ligne] 24 Novembre 2017. [Citation : 21 Mars 2019.] <http://ageps.aphp.fr/rapports-dactivite-2/>.
37. *Réglement CE n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008*.
38. *Guidelines 2013/C 223/01 on the details of the various categories of variations [...] and on the documentation to be submitted pursuant to the procedures*. JO EU du 02 Août 2013.
39. *Article 57 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001*.
40. *Article 62 de la Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001*.
41. *Notice to applicants: Guideline on the packaging information of medicinal products for human use authorised by the Union*. Révision 14.5 - Juillet 2018.

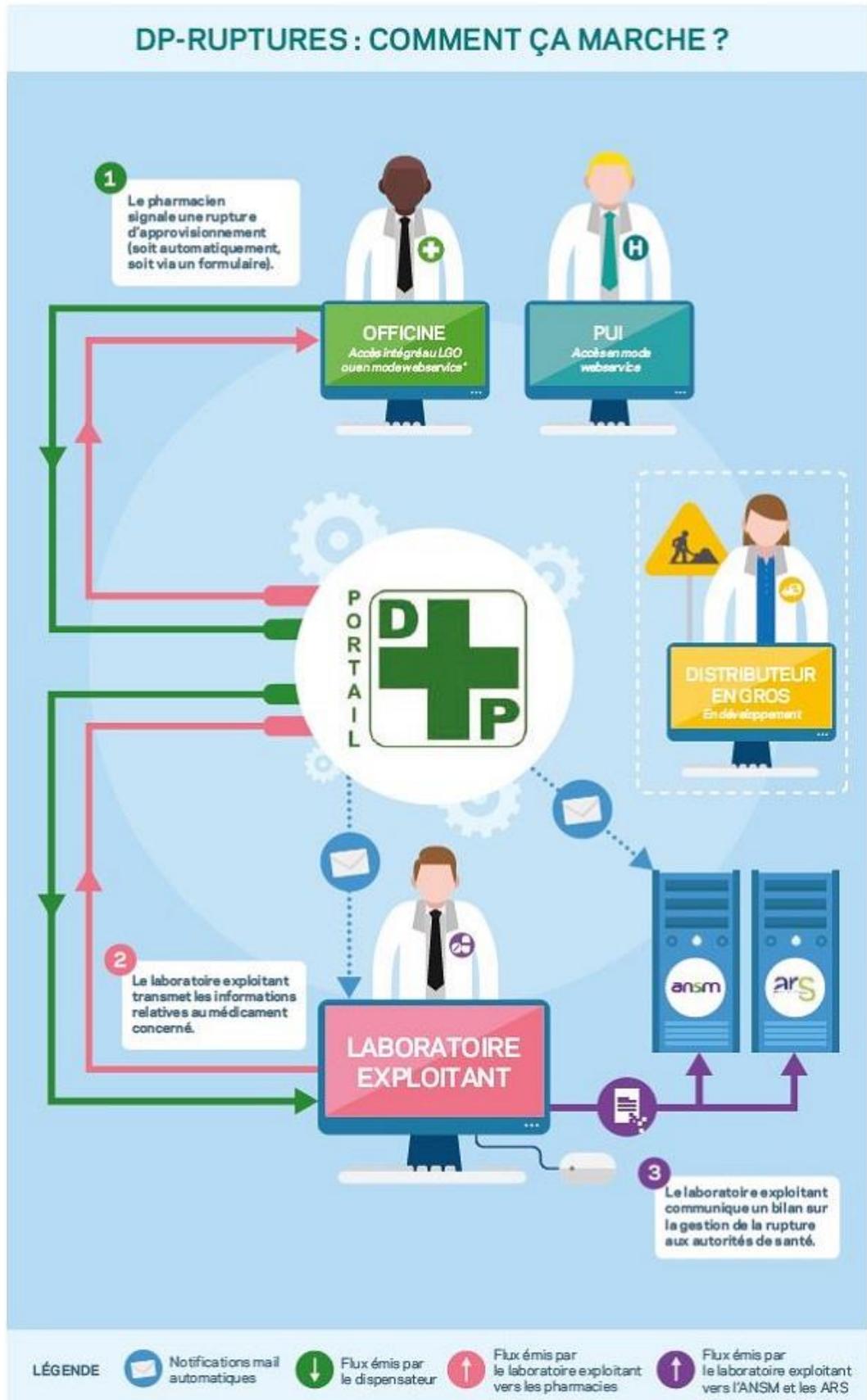
42. Arrêt de fabrication de la Benzathine benzylpénicilline du laboratoire Sandoz - Sécurisation de l'approvisionnement en Extencilline - Point d'information. *Site web de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] 18 Juillet 2018. [Citation : 15 Janvier 2019.] <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Arret-de-fabrication-de-la-Benzathine-benzympenicilline-du-laboratoire-Sandoz-Securisation-de-l-approvisionnement-en-Extencilline-Point-d-information>.
43. *Directive 2011/62/UE du Parlement européen et du Conseil du 8 juin 2011*. Journal officiel de l'Union européenne du 1er juillet 2011. L 174/74.
44. *Règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015*. Journal officiel de l'Union européenne du 9 février 2016. L 32/1.
45. Codification et traçabilité des médicaments. *Site web de l'ANSM*. [En ligne] 2017. [Citation : 16 Avril 2019.] [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Codification-et-tracabilite-des-medicaments/(offset)/7).
46. KMPG strategy. *Observatoire 2016 des investissements productifs pharmaceutiques et biotechnologiques en France*. 20 Juin 2017.
47. Valsartan. *Site web de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [En ligne] 20 Décembre 2018. [Citation : 15 Janvier 2019.] [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0).
48. Update on medicines containing valsartan from Zhejiang Tianyu: company no longer authorised to manufacture valsartan active substance for EU medicines due to presence of NDMA. *Site web de l'Agence Européenne du Médicament*. [En ligne] 20 Août 2018. [Citation : 15 Janvier 2019.] <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-medicines-containing-valsartan-zhejiang-tianyu-company-no-longer-authorised-manufacture>.
49. EU inspection finds Zhejiang Huahai site non-compliant for manufacture of valsartan: EMA and national authorities considering impact on other active substances produced at the site. *Site web de l'Agence Européenne du Médicament*. [En ligne] 28 Septembre 2018. [Citation : 15 Janvier 2019.] <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-inspection-finds-zhejiang-huahai-site-non-compliant-manufacture-valsartan>.

50. Article L5124-6 du Code de la santé publique.
51. Article L5124-17-2 du Code de la santé publique.
52. Article L5421-8 du Code de la santé publique.
53. Article R5124-48-1 du Code de la santé publique.
54. Article R5124-59 du Code de la santé publique.
55. François BOCQUET, Albane DEGRASSAT-THEAS, Jérôme PEIGNE, Pascal PAUBEL. The new regulatory tools of the 2016 Health Law to fight drug shortages in France. *Health Policy n°121* . ELSEVIER, 2017.
56. Décret 2016-993 du 20 juillet 2016. Journal officiel de la République française du 22 juillet 2016. NOR: AFSP1605997D.
57. Arrêté du 27 juillet fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L.5121-31 du CSP. JORF n°0178 du 2 août 2016. NOR: AFSP1621467A .
58. Arrêté du 26 juillet 2016 fixant la liste des vaccins devant faire l'objet des plans de gestion des pénuries mentionnés à l'article L.5121-31 du CSP. JORF n°0178 du 2 août 2016. NOR: AFSP1621464A .
59. Article L5423-8 du Code de la santé publique.
60. L'évolution stratégique de la pharmacie centrale des armées. *Site web du Ministère des Armées*. [En ligne] 22 Juiin 2016. [Citation : 5 Août 2019.] <https://www.defense.gouv.fr/actualites/articles/l-evolution-strategique-de-la-pharmacie-centrale-des-armees>.
61. Administration, Food and Drug. *Strategic plan for preventing and mitigating drug shortages*. Octobre 2013.
62. European medicines agency. *Public consultation concerning the EU template for GMP non-compliance statement (3 April 2018 – 15 May 2018)*. 26 Avril 2018. EMA/189939/2018 .

63. European association of hospital pharmacists. *EAHP's 2018 survey on medicines shortages to improve patient outcomes*. 7 Novembre 2018.
64. *Rapport de l'Académie nationale de Pharmacie "Indisponibilité des médicaments"*. 20 Juin 2018.
65. Sénat. *Rapport d'information au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins*. 27 Septembre 2018. n°737 (2017-2018).
66. *Work program of the HMA/EMA task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use*. Août 2018.
67. *Article R5124-49-1 du Code de la santé publique*.
68. *Article 72bis de la loi belge relative à l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités coordonnée le 14 juillet 1994*. 1994071451 .
69. Commission européenne. *Summary of responses to the questionnaire on the measures implemented in the Member States territories in the context of Article 81 of Directive 2001/83/EC*. 25 Mai 2018.
70. *Article 6 de la loi slovène ZZdr-2, item n°38*. 4 Mars 2014. 003-02-2/2014-3.
71. Food and Drug Administration. Drug shortages infographic. *Site web de la FDA*. [En ligne] 13 Août 2018. [Citation : 05 Juin 2019.] <https://www.fda.gov/drugs/drug-shortages/drug-shortages-infographic>.
72. Lutte contre les pénuries de médicaments : Agnès Buzyn dévoile sa feuille de route. *Site web du gouvernement de la République française*. [En ligne] 8 Juillet 2019. [Citation : 8 Août 2019.] <https://www.gouvernement.fr/lutte-contre-les-penuries-de-medicaments-agnes-buzyn-devoile-sa-feuille-de-route>.
73. FRANCE ASSO SANTÉ : LA VOIX DES USAGERS. *Site web de France Assos Santé*. [En ligne] [Citation : 17 janvier 2019.] <http://www.france-assos-sante.org/qui-sommes-nous>.
74. Avis relatif aux seuils de procédure et à la liste des autorités publiques centrales en droit de la commande publique. *JORF n°0305 du 31 décembre 2017, texte n°171*. NOR: ECOM1734747V .

ANNEXES

Annexe I : Infographie DP-Ruptures



Annexe II : Consommation de soins et de biens médicaux en France

	Tableau - Consommation de soins et de biens médicaux											Évolution 2017	Contribution 2017
	Montants (en millions d'euros)												
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017			
Soins hospitaliers	75 390	78 356	80 316	82 461	84 567	86 688	89 060	90 430	92 002	92 848		0,9	0,4
Secteur public	57 939	60 211	61 701	63 294	64 952	66 779	68 603	69 781	70 864	71 463		0,8	0,3
Secteur privé	17 451	18 145	18 615	19 166	19 615	19 909	20 457	20 649	21 138	21 386		1,2	0,1
Soins ambulatoires	89 535	91 510	93 147	95 585	97 202	98 525	101 129	102 503	104 760	106 498		1,7	0,9
- Soins de ville*	42 263	43 396	44 150	45 729	47 054	48 286	49 387	50 524	52 132	53 430		2,5	0,7
Soins de médecins et de sages-femmes	18 093	18 401	18 225	18 913	19 021	19 298	19 715	20 078	20 569	21 120		2,7	0,3
Soins d'auxiliaires médicaux	9 950	10 513	11 036	11 521	12 322	13 105	13 768	14 351	14 974	15 497		3,5	0,3
Soins dentaires	9 506	9 660	9 992	10 280	10 480	10 595	10 584	10 757	11 079	11 282		1,8	0,1
Laboratoires d'analyses	4 132	4 219	4 280	4 393	4 335	4 340	4 315	4 314	4 413	4 465		1,2	0,0
Cures thermales	320	320	328	332	353	364	387	392	408	414		1,5	0,0
Contrats et autres soins	262	282	288	290	543	584	616	632	688	651		-5,4	0,0
- Médicaments	33 063	33 350	33 395	33 517	33 028	32 392	33 207	32 745	32 662	32 592		-0,2	0,0
- Autres biens médicaux**	10 838	11 192	11 853	12 488	13 047	13 559	14 122	14 630	15 160	15 504		2,3	0,2
- Transports sanitaires	3 371	3 572	3 749	3 852	4 074	4 288	4 413	4 604	4 806	4 972		3,5	0,1
Ensemble	164 926	169 866	173 463	178 046	181 769	185 213	190 189	192 933	196 762	199 346		1,3	1,3
CSBM en % du PIB	8,3	8,8	8,7	8,6	8,7	8,7	8,8	8,8	8,8	8,7		8,8	8,7
CSBM en % de la consommation effective des ménages	12,0	12,4	12,3	12,3	12,4	12,5	12,6	12,6	12,6	12,5		12,6	12,5
Évolution de la CSBM (en %)													
Valeur	3,2	3,0	2,1	2,6	2,1	1,9	2,7	1,4	2,0	1,3		1,3	1,3
Prix	0,3	0,2	-0,4	-0,1	-0,3	-0,3	-0,3	-0,8	-0,9	-0,1		-0,1	-0,1
Volume	2,9	2,8	2,5	2,8	2,4	2,2	3,0	2,3	2,8	1,6		2,8	1,6

91 * Optique, orthèses, prothèses, VHP (véhicules pour handicapés physiques), petits matériels et pansements.

Sources : DREES, Comptes de la santé.

Annexe III : Lettre d’avertissement aux professionnels de santé concernant les précautions d’emploi d’une spécialité injectable suite à un à un défaut qualité, FDA, Mai 2018



May 2018

URGENT: Important Safety Information

Subject: Notice of New Special Handling Instructions due to Potential for Cracked Needle Hubs and Particulate in Multiple Carpject™ Luer Lock Glass Syringe Products

Dear Health Care Provider,

Hospira, a Pfizer company (Hospira) is issuing this Important Safety Information Letter to alert Health Care Providers to the potential of cracked needle hubs and particulate in multiple products manufactured in the **Carpject™ Luer Lock Glass Syringe Products** (“Carpject syringe”) currently in your control listed in Table 1.

Table 1. Impacted Carpject Products

Product Description	Presentation	NDC Number
Heparin Sodium Injection, USP (Preservative Free)	5,000 USP Heparin Units/0.5 mL Carpject™ Luer Lock Glass Syringe	0409-1316-32
Hydromorphone Hydrochloride Injection, USP, CII	1 mg/mL Carpject™ Luer Lock Glass Syringe	0409-1283-31
	2 mg/mL Carpject™ Luer Lock Glass Syringe	0409-1312-30
Labetalol Hydrochloride Injection, USP	20 mg/4 mL Carpject™ Luer Lock Glass Syringe	0409-2339-34
Lorazepam Injection, USP, CIV	2 mg/mL Carpject™ Luer Lock Glass Syringe	0409-1985-30
Morphine Sulfate Injection, USP, CII (Preservative and Antioxidant Free)	2 mg/mL Carpject™ Luer Lock Glass Syringe	0409-1890-01

In order to minimize the potential risk of adverse events with these products, special handling directions described below are required prior to administering the affected products to patients. To help alleviate the critical drug shortage of these products, Hospira has evaluated product lots in its control and, in coordination with FDA, is releasing the impacted lots listed in Appendix 1.

Special handling instructions in this letter only apply to Carpuject lots described in Appendix 1. All other Carpuject lots may be administered following routine procedures.

Please ensure your staff and any provider in your institution who may be involved in the administration of the products in Table 1 receives a copy of this letter and specifically reviews the special handling directions in the Directions for Health Care Provider section below.

Cracked needle hubs and particulate were identified either during routine inspection or during routine quality checks of products in the Carpuject syringe. Although the probability of cracked needle hubs and/or particulate is low, all production lots and component receivers within site control were placed on hold, stopping the release of products in the Carpuject syringe. The root cause of the cracked needle hubs and particulate has been identified, and corrective and preventative actions are now in place.

Figure 1. Magnification of Cracked Needle Hubs

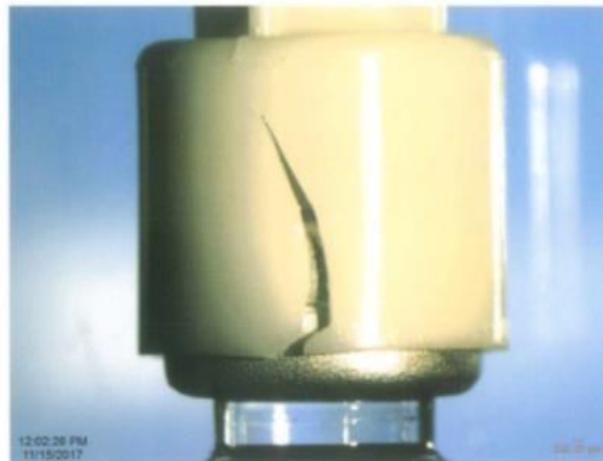
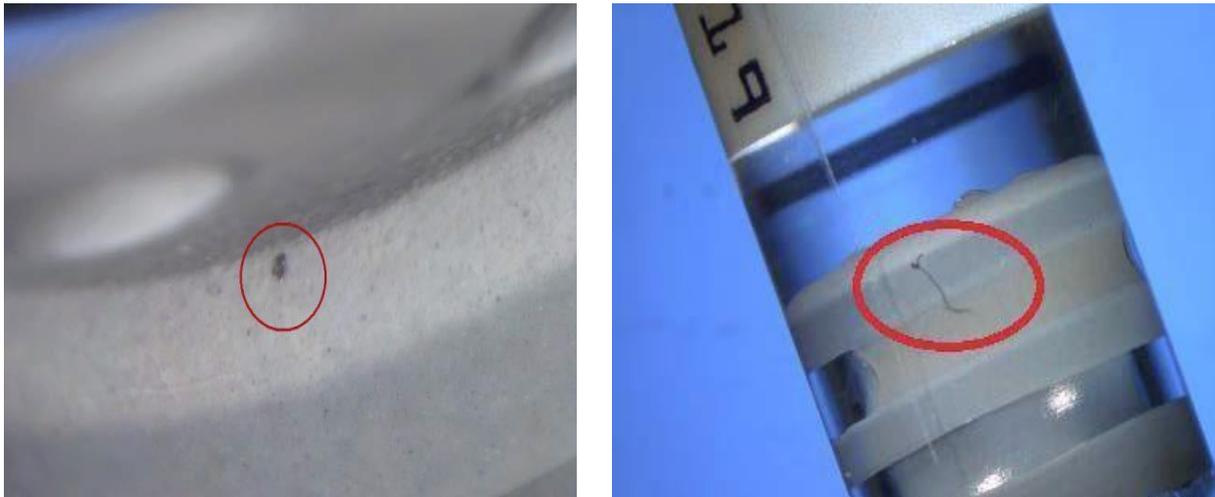


Figure 2. Magnification of Potential Particulate



Potential Safety Risk of Adverse Events

For Carpuject product lots impacted, a damaged needle hub assembly has the potential to impact the sterile pathway during product delivery. The potential for patient exposure occurs through the use of the split Luer Lock II hub assembly.

With intravenous injection, injected particulate matter may result acutely in local inflammation or phlebitis. It may also lead to micro-embolic effects in other tissue, most commonly the lungs. If extensive, this can result in chest pain or respiratory symptoms. Chronically, following sequestration, granuloma formation is possible.

Subcutaneous or intramuscular injection of particulate may result in local inflammation or tissue injury.

Directions for Wholesalers/Distributors

If you have distributed the product listed in this Dear Health Care Provider (DHCP) letter, please notify your impacted accounts of this Important Safety Information notification.

Directions for Health Care Provider

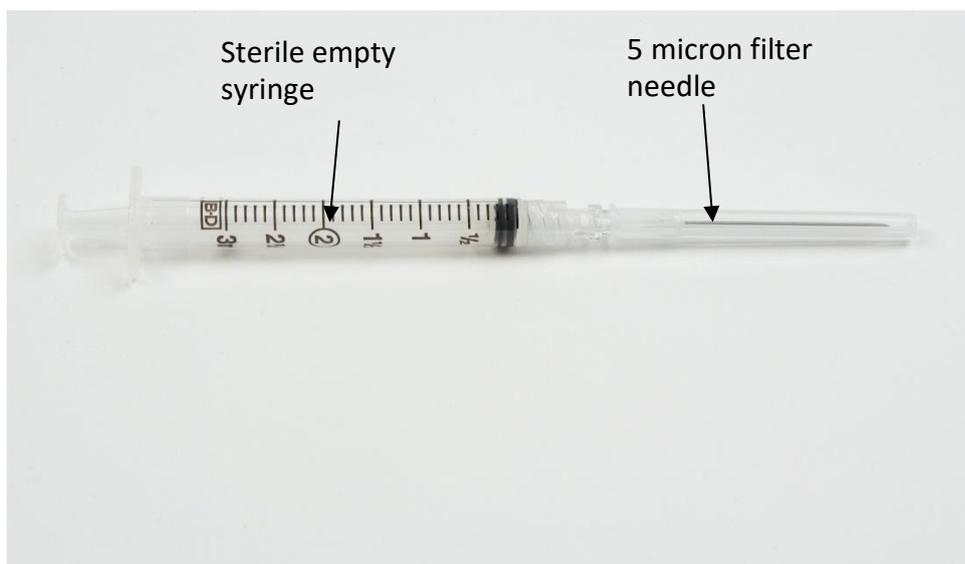
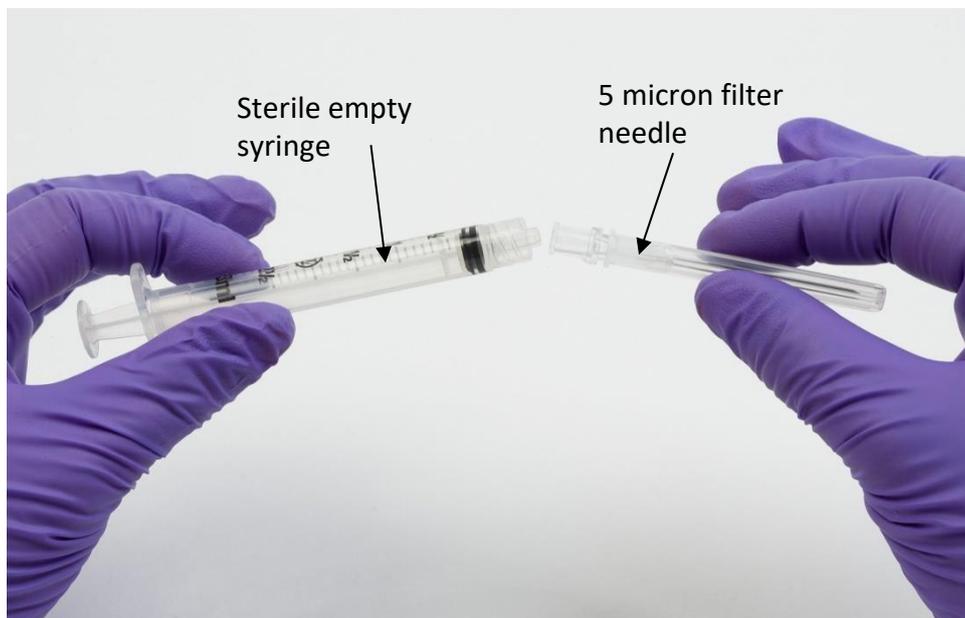
After opening the carton or box, visually inspect the cartridge to confirm there are no cracks or damage to the needle hub and that there is no visible particulate matter. Per the package insert, parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution or container permits. Please note that the instructions described below to use the Carpuject cartridge as a vial is not routine, and is advised because of the critical drug shortage.

As a precaution, use a 5 micron filter needle (BD REF 305200 or equivalent) to prepare the drugs listed in this letter for administration. The following steps are recommended to remove the Carpuject cartridge from the Carpuject Hub assembly and prepare the drug solution for administration using a filter needle with these products:

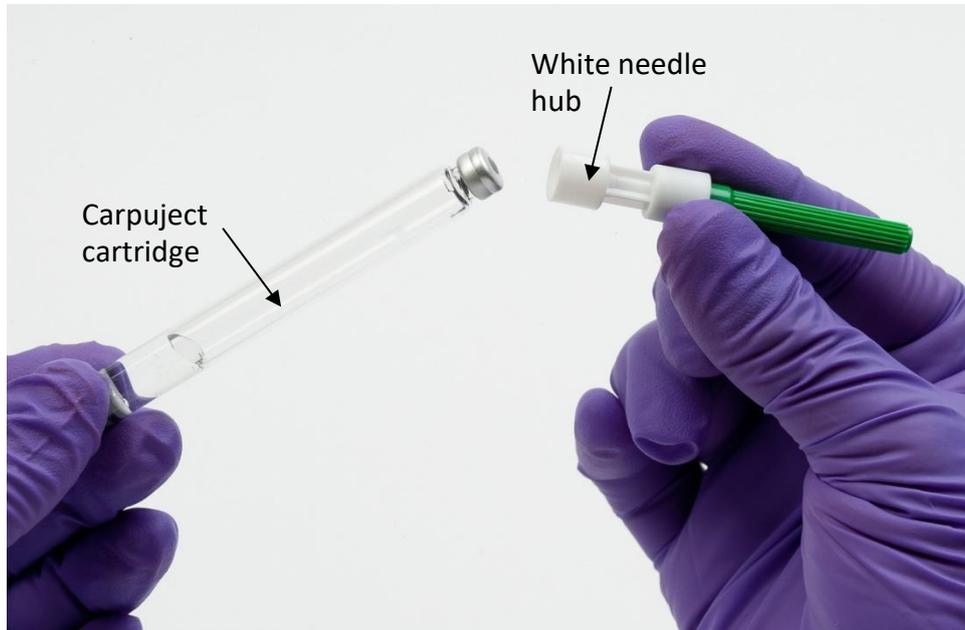
1. Remove Carpuject cartridge from packaging
2. Perform a visual inspection of the Carpuject cartridge prior to use.

DO NOT USE IF PARTICULATES ARE VISIBLE, AND DISCARD CARTRIDGE PER YOUR INSTITUTION'S POLICY. USE A NEW CARPUJECT CARTRIDGE.

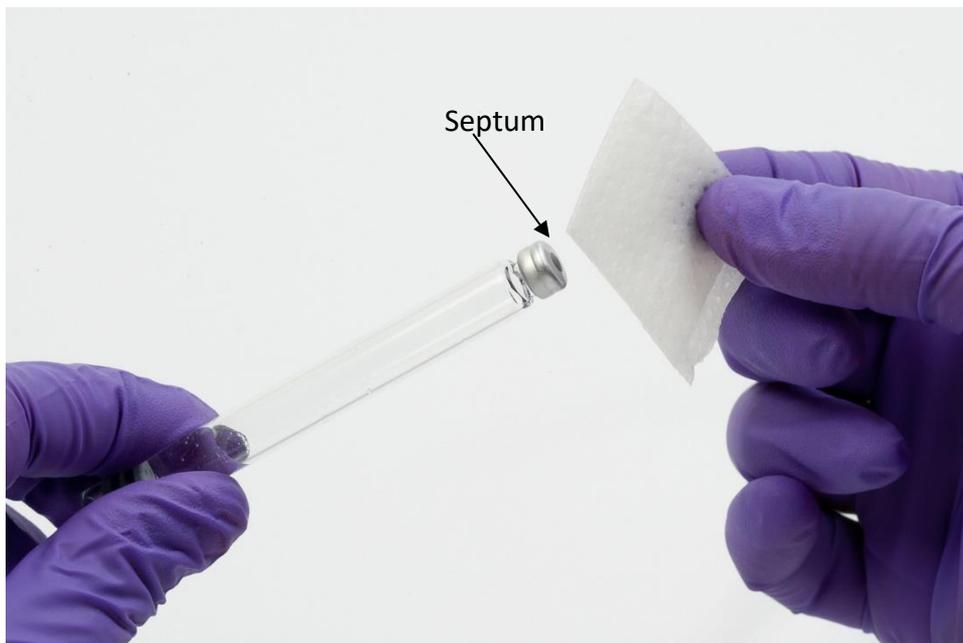
3. If no particulates are visible, as a precaution, attach a filter needle with 5 micron filter to a sterile empty syringe



4. Remove white needle hub from Carpuject cartridge and discard per hospital procedure



Swab the septum of the Carpuject cartridge with sterile alcohol pad



5. Insert syringe into Carpuject cartridge septum.



6. Withdraw intended dose from Carpuject cartridge purging air from filter to help maximize amount withdrawn
7. Remove 5 micron filter needle and discard per hospital procedure
8. Attach needle if applicable and administer drug or connect syringe to a port that does not require needle access and administer drug.

NOTE: Immediately prior to intravenous use, **Lorazepam Injection, USP, CIV** must be diluted with an equal volume of compatible solution.

This letter is not intended as a complete description of the benefits and risks related to the use of these Carpuject products Full Prescribing Information including BOXED WARNING if applicable is available at www.pfizerinjectables.com/products.

Please contact Hospira customer Service at 1-844-646-4398 (Mon.-Fri. 8am-7pm ET) or your Hospira representative for any questions you may have regarding this notification.

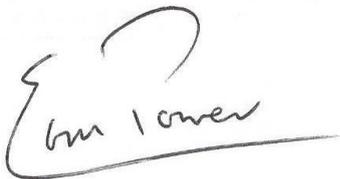
To report adverse reactions or quality issues, contact Hospira at 1-800-438-1985.

Adverse events or quality problems experienced with the use of this product may be reported to the FDA's MedWatch Adverse Event Reporting Program either online, by regular mail, or by fax:

- Complete and submit the report Online: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Regular mail or Fax: download form www.fda.gov/MedWatch/getforms.htm or call 1-800-332-1088 to request a reporting form, then complete and return to the address on the pre-addressed form, or submit by fax to 1-800-FDA-0178 (1-800-332-0178)

This letter is being issued with the knowledge of the U.S. Food and Drug Administration. We thank you for your attention to this important matter.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Eddie G M Power". The signature is written in a cursive style with a large, looping initial "E".

Eddie G M Power PhD MBA
Vice President, US Medical Affairs, Chief Medical Office
Pfizer Essential Health

Annexe IV : Responsabilités du Pharmacien Responsable comparées à celles de l'EU QP
(personne qualifiée européenne)

Ci-dessous une comparaison des responsabilités du Pharmacien Responsable, définies à l'article R5142-35 du Code de la santé publique, et de la « Qualified Person » dans la directive européenne 2001/82/CE, article 53.

	Pharmacien Responsable	EU Qualified Person
Responsable légal	✓	
Membre du conseil d'administration de l'entreprise	✓	
Responsabilité disciplinaire	✓	
Responsabilité civile	✓	✓ Pour la libération de lots
Responsabilité pénale	✓	
Libération de lots	✓	✓
Suivi et rappel de lots	✓	✓
Stockage, transport et distribution	✓	✓
Pharmacovigilance	✓	✓ (EU QP PV*)
Information médicale	✓	
Formation du personnel	✓	

* EU QP PV : European Qualified Person for Pharmacovigilance, il s'agit de la personne responsable du système de pharmacovigilance de l'entreprise.

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Pénurie de médicaments en France : état des lieux, causes et législation

Résumé

La France a connu en 2017 un nombre record de ruptures d'approvisionnement en médicaments, en hausse de plus de 30% par rapport à l'année précédente. Ce phénomène a pris une ampleur inquiétante et concerne principalement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, pour lesquels il n'existe pas toujours d'alternative. Les indisponibilités de médicaments se font ressentir à l'hôpital, comme en pharmacie de ville, avec des conséquences d'importance variable pour le patient, du simple inconfort à la perte de chance majeure dans certains cas.

De plus en plus médiatisées, les pénuries ont tendance à attiser la méfiance de l'opinion publique vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. Mon exposé montre cependant que la problématique soulevée est complexe et fait intervenir de nombreux autres acteurs. Les causes de ruptures sont nombreuses et intriquées, rendant difficile l'appréhension et la gestion de ces situations.

Les premières mesures dans la lutte contre les ruptures d'approvisionnement en médicaments en France datent de 2011, avec la loi Bertrand, qui a instauré des obligations réglementaires aux acteurs de la chaîne du médicament. Cette législation a évolué de manière importante depuis 2016 et la loi de modernisation du système de santé, qui a permis la mise en place des plans de gestion des pénuries et de centres d'appel d'urgence.

Face au constat alarmant de l'augmentation des ruptures d'approvisionnement, de nouvelles mesures de fond doivent être prises. Le gouvernement français s'est à nouveau saisi du sujet et présentera en septembre 2019 son plan de lutte contre les pénuries, afin d'améliorer la disponibilité des médicaments en France.

Mots clés :

Pénurie, rupture d'approvisionnement, tension d'approvisionnement, indisponibilité, MITM