



HAL
open science

Optimisation de la disponibilité du médicament : lutte contre les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement

Selin Érol

► **To cite this version:**

Selin Érol. Optimisation de la disponibilité du médicament : lutte contre les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03213270

HAL Id: dumas-03213270

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03213270>

Submitted on 21 Jun 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

2020

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 09 octobre 2020

par

EROL Selin

Née le 18/06/1994 à Rouen

***Optimisation de la disponibilité du médicament :
lutte contre les ruptures de stock et les tensions
d'approvisionnement***

Président du jury : M. VERITE Philippe, *responsable Filière
Industrie*

Membres du jury : M. CHENEAU Frédéric, *directeur de thèse,
Pharmacien Responsable Teva Santé*

Mme CONCE-CHEMTOB Marie-Catherine,
*maître de conférences en législation et
économie de la santé*

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Liste des enseignants chercheurs

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>sumombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
LISTE DES ENSEIGNANTS CHERCHEURS	3
TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES	16
GLOSSAIRE	17
INTRODUCTION	19
1. CHAPITRE I - VULNERABILITE DE LA CHAINE D'APPROVISIONNEMENT DU MEDICAMENT : CAUSES COMPLEXES ET MULTIFACTORIELLES	26
1.1. Causes internationales	29
1.1.1. Une demande de médicaments en forte croissance au niveau mondial	29
1.1.2. Des incidents imprévisibles sur une chaîne de production très contrôlée	31
1.1.3. Des problèmes d'approvisionnement en principe actif	33
1.2. Causes nationales	35
1.2.1. Le développement des exportations parallèles souvent liées aux faibles prix	35
1.2.2. Les mécanismes d'achats hospitaliers inadaptés à la réalité de l'offre disponible	36
2. CHAPITRE II – ÉLABORATION DE PLUSIEURS DISPOSITIFS JURIDIQUES AFIN D'ENCADRER ET DE RENFORCER L'APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS	39
2.1. Le droit français applicable aux ruptures d'approvisionnement s'inscrit avant tout dans un cadre européen	40
2.2. En 2012, puis en 2016, de nouvelles obligations incombant respectivement aux acteurs du circuit de distribution et de fabrication ont été instaurés	41
2.2.1. Les mesures de suivi de l'approvisionnement (depuis 2012)	41
	12

2.2.2.	Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (depuis 2016)	43
2.2.3.	Les plans de gestion de pénurie (depuis janvier 2017)	46
2.2.3.1.	MITM et PGP : définitions et critères d'éligibilité	46
2.2.3.2.	Recommandations du Leem pour la constitution des PGP de médicaments (circulaire n°16-0345 du 6 octobre 2016)	48
2.2.3.2.1.	Informations générales	49
2.2.3.2.2.	Éléments de fragilité identifiés lors de l'analyse de risque	51
	Mesures en place visant à prévenir et gérer les ruptures de stock et limiter l'impact des tensions voire des ruptures de stock	52
2.2.3.2.3.	Mesures envisagées à moyen terme	56
2.3.	La nécessité d'aller plus loin	57
2.3.1.	Le plan d'actions des entreprises du médicament (février 2019)	58
2.3.2.	Feuille de route 2019-2022 : lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France (juillet 2019)	63
2.3.3.	Loi de Financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020	68
2.3.3.1.	Les mesures de prévention et de gestion des pénuries de médicaments envisagées dans le PLFSS pour 2020	69
2.3.3.2.	Les étapes de la discussion	74
2.3.3.2.1.	Les modifications adoptées par l'Assemblée nationale	75
2.3.3.2.1.1.	En première lecture	75
2.3.3.2.1.2.	En nouvelle lecture	77
2.3.3.2.2.	La position du Sénat	79
2.3.3.3.	Les étapes finales	80
3.	CHAPITRE III - MESURES EN PLACE, EVOLUTIONS ENVISAGEES ET PERSPECTIVES	82
3.1.	Information et communication entre les acteurs de la chaîne du médicament et avec les patients	82
3.1.1.	Outils existants et rôle des différents acteurs	82
3.1.1.1.	La norme Phama ML : outil d'information à destination des officines ⁽⁵⁶⁾	82
3.1.1.2.	Le DP-Ruptures : outil d'information à destination des officines et des PUI ⁽⁷⁾	84
3.1.1.2.1.	Principes de fonctionnement : 2 types de ruptures ⁽⁵⁸⁾	85
3.1.1.2.2.	Chiffres-clés (chiffres à décembre 2019) ⁽⁵⁸⁾	86
3.1.1.3.	Le portail Hospitalis : outil d'information à destination des établissements hospitaliers ⁽⁵⁶⁾	87
3.1.2.	Transparence et information, une solution à beaucoup de problèmes	88
3.1.2.1.	La nécessité d'améliorer le flux d'information partagée par tous ⁽⁵⁶⁾	89
3.1.2.2.	Élaboration de 11 solutions permettant d'assurer une communication fluide et robuste d'un bout à l'autre de la chaîne pharmaceutique ⁽⁵⁶⁾	90
3.1.2.2.1.	Réflexions autour du flux d'information en ville	90

3.1.2.2.2.	Réflexions autour du flux d'information à l'hôpital	93
3.1.3.	Le DP-Ruptures : outil fondamental pour améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement des médicaments	95
3.2.	Gestion des pénuries : évolutions et nouvelles obligations	96
3.2.1.	Déclaration des ruptures ou risques de ruptures de stock de MITM à l'ANSM	96
3.2.1.1.	Modification des modalités de déclaration	96
3.2.1.2.	Les principaux problèmes rencontrés lors des déclarations de ruptures de stock	98
3.2.2.	Nouvelles recommandations pour les PGP	99
3.2.2.1.	Champ d'application modifié	99
3.2.2.2.	Actualisation des recommandations du Leem (circulaire n°19-071 du 15 novembre 2019)	100
3.3.	Politique industrielle française et européenne pour la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement	101
3.3.1.	Un outil industriel majoritairement dédié aux produits matures ⁽¹⁴⁾	101
3.3.2.	Un territoire français qui perd en attractivité ⁽⁶³⁾	102
3.3.3.	Un équilibre industriel rompu qui crée un contexte favorable aux ruptures ⁽⁶³⁾	105
3.3.4.	Mission Jacques Biot : réflexion stratégique sur la réponse industrielle aux pénuries de médicaments	106
3.4.	Vers une gestion européenne des ruptures d'approvisionnement ? Situation actuelle dans l'UE et perspectives d'évolution	112
3.4.1.	Coordination au niveau de l'UE sur la disponibilité des médicaments	113
3.4.2.	Lignes directrices à l'intention des titulaires d'AMM sur la détection et la notification des pénuries de médicaments (juillet 2019)	114
3.4.3.	Lignes directrices à l'intention des autorités compétentes sur les bonnes pratiques de communication au public (juillet 2019)	115
	CONCLUSION	118
	BIBLIOGRAPHIE	123
	ANNEXES	131

Liste des tableaux

Tableau 1 - Codes réponse produit (réponse à la commande)	83
---	----

Liste des figures

Figure 1 - Les 10 classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock de médicaments.....	20
Figure 2 - Les différents types de rupture	24
Figure 3 - Ruptures de stock : les causes.....	26
Figure 4 - Vulnérabilité de la chaîne d’approvisionnement du médicament.....	28
Figure 5 - Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2008 et 2018 (en unités).....	29
Figure 6 - Un arsenal juridique consolidé.....	39
Figure 7 - MITM et PGP : définitions et critères d’éligibilité (1)	46
Figure 8 - Caractéristiques à prendre en compte pour identifier les MITM devant faire l’objet d’un PGP	47
Figure 9 - Obligations de sécurisation renforcées pour les médicaments d’intérêt sanitaire et stratégique (MISS) - Leem.....	60
Figure 10 - Les flux d’information en cas d’indisponibilité du médicament	82
Figure 11 - Synthèse des déclarations de ruptures d’approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures (chiffres de mars 2020).....	86
Figure 12 - MITM et PGP : définitions et critères d’éligibilité (2)	99

Glossaire

AGEPS	Agence générale des équipements et produits de santé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANEPF	Association nationale des étudiants en pharmacie de France
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP-HP	Assistance publique-hôpitaux de Paris
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Committee for medicinal products for human Use
CIP	Code identifiant de présentation
CNOM	Conseil National de l'Ordre des Médecins
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
COP	Contrat d'objectifs et de performance
COPIL	Comité de pilotage
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CSP	Code de la santé publique
CSRP	Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DGS	Direction générale de la santé
DSS	Direction de la sécurité sociale
EMA	European medicine agency
FDA	Food and drug administration
FNDP	Fédération nationale des dépositaires pharmaceutiques
FSPF	Fédération des syndicats pharmaceutiques de France
GEF	Gestion économique et financière
Gemme	GENérique, MÊme MEDicament
HAS	Haute autorité de santé
HMA	Heads of medicines agencies

Inca	Institut national du cancer
JO	Journal officiel
Leem	LEs Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
LGO	Logiciel de gestion à l'officine
MPUP	Matières premières à usage pharmaceutique
MISS	Médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique
MITM	Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCA	Pharmacie centrale des armées
PGP	Plan de gestion des pénuries
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PRAC	Pharmacovigilance risk assessment committee
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SPOC	Single point of contact
UCD	Unité commune de dispensation
UE	Union européenne

Introduction

Les situations de ruptures de stock et de tensions d'approvisionnement de médicaments sont de plus en plus préoccupantes. Il s'agit d'un phénomène mondial, qui ne concerne pas uniquement la France et qui est en accroissement ces dernières années⁽¹⁾.

Le phénomène prend de l'ampleur et est devenu aujourd'hui un problème de santé publique majeur puisque le nombre de ruptures de médicaments ne cesse d'augmenter.

En 2019, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a recensé 1 440 signalements de ruptures de stock et de risques de rupture de stock de médicaments pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)⁽²⁾. Ce nombre est en augmentation de plus de 65 % par rapport aux 871 signalements enregistrés en 2018, qui constituaient déjà un record et correspondaient à une multiplication par 20 du nombre de ruptures ou risques de rupture relevé il y a 10 ans (44 signalements enregistrés en 2008)⁽³⁾.

Il est à noter que les signalements englobent à la fois les tensions qui ont été suivies d'une rupture de stock effective et celles qui ne se sont pas traduites par une indisponibilité effective du médicament⁽³⁾.

Un Français sur quatre s'est déjà vu refuser la délivrance d'un médicament ou d'un vaccin pour cause de pénurie selon une étude réalisée par l'institut BVA pour France Assos Santé en décembre 2018⁽⁴⁾. Ce taux s'élève jusqu'à 31 % pour les personnes en affection de longue durée (ALD).

L'approvisionnement de médicaments d'utilisation courante se trouve fortement perturbé, ces médicaments étant bien souvent essentiels et difficilement substituables dans l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement de pathologies graves⁽⁵⁾.

Les ruptures de stock touchent notamment les médicaments « matures » et plus particulièrement les produits injectables en raison de la complexité de leur fabrication. Mais certains nouveaux médicaments peuvent également être affectés⁽¹⁾.

Les classes thérapeutiques les plus touchées étant :

- les anti-infectieux, tant les antibiotiques comme l'amoxicilline en 2014 et 2018, que les vaccins comme celui contre l'hépatite B en 2017 ;
- les médicaments du système nerveux central, comme le Sinemet® en 2018, prescrit dans le traitement de la maladie de Parkinson ;
- les anticancéreux, comme l'Erwinase® en 2016⁽⁵⁾.

Plus de la moitié des ruptures concerne ces 3 classes thérapeutiques⁽³⁾.

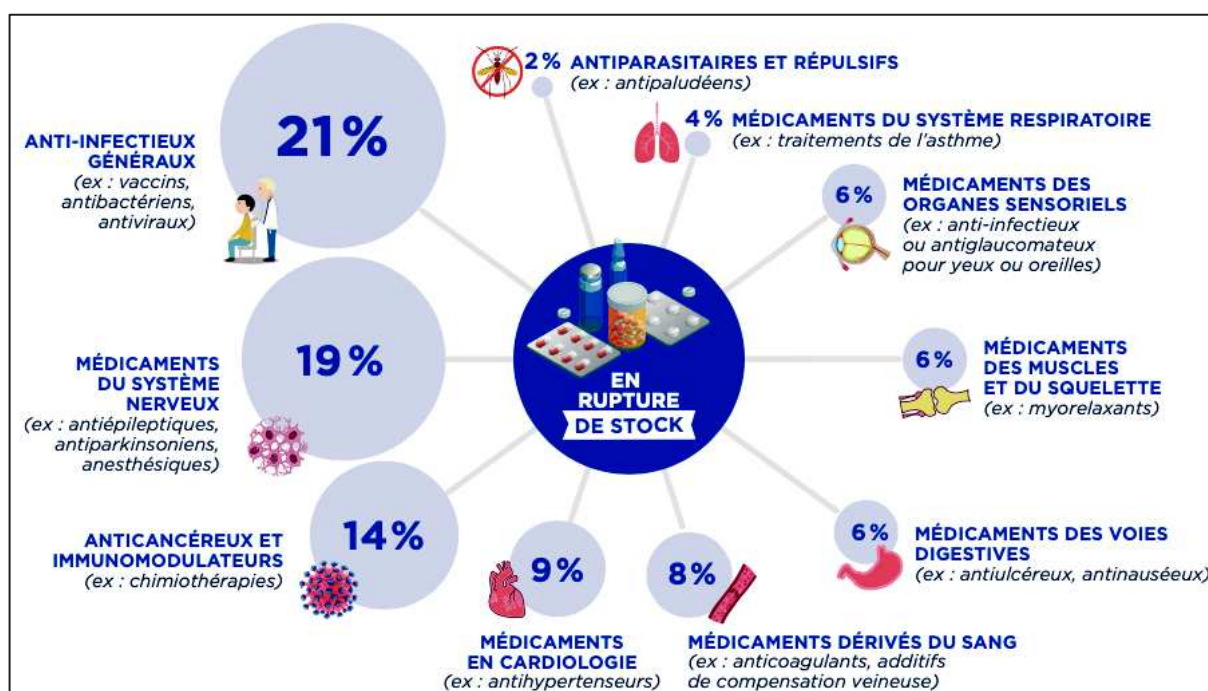


Figure 1 - Les 10 classes thérapeutiques les plus touchées par les ruptures de stock de médicaments

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

Selon l'étude réalisée par l'institut BVA pour France Assos Santé, le niveau d'information sur les pénuries de médicaments semble perfectible puisque moins d'un Français sur deux (41 %) s'estime bien informé des médicaments et vaccins faisant l'objet d'une pénurie. Cette étude révèle également que les Français confrontés à ces pénuries désignent les industriels comme étant responsables de l'indisponibilité de leurs traitements qui privilégieraient certains médicaments ou vaccins au détriment d'autres⁽⁴⁾.

En réalité, les causes des ruptures de stock sont multiples : catastrophe naturelle, incident industriel, incident dans la chaîne logistique, accroissement non prévu de la demande, capacité de production insuffisante à l'échelle mondiale, problèmes d'approvisionnement en principes actifs dont la fabrication est de plus en plus concentrée hors d'Europe⁽¹⁾.

Le phénomène a pris plus d'ampleur ces dernières années. Plusieurs raisons à cela : la complexification du processus de production avec des technologies ultrasophistiquées, le niveau d'exigence des normes de qualité, les obligations réglementaires. Mais, il y a aussi des facteurs externes comme l'augmentation de la demande de médicaments au niveau mondial, notamment dans les pays ayant mis en place des politiques de santé publique pour leur population, comme la Chine⁽¹⁾.

Intéressons-nous maintenant aux différents acteurs de la chaîne pharmaceutique pour bien comprendre les rôles et les responsabilités de chacun.

- **Les fabricants**

Les fabricants se livrent à la fabrication de médicaments y compris la production des substances actives, de produits ou d'objets en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme.

Ils sont responsables d'une partie ou de l'ensemble des étapes de fabrication des médicaments qui comprend :

- l'achat des matières premières (substances actives, excipients, ...) ;
- l'achat des articles de conditionnement ;

- les opérations de production visant la réalisation de produits « vrac » ;
- les opérations de conditionnement ;
- la réalisation des contrôles de la qualité ;
- la libération des lots ;
- les opérations de stockage correspondantes aux différentes étapes⁽⁶⁾.

- **Les importateurs**

Les importateurs se livrent à l'importation, au stockage, au contrôle de la qualité et à la libération des lots de médicaments, produits ou objets en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme.

Ces lots de médicaments peuvent provenir d'États non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace économique européen ou d'autres États membres de la Communauté européenne ou parties à l'accord sur l'Espace économique européen⁽⁶⁾.

- **Les exploitants**

Les exploitants se livrent à l'exploitation de médicaments dont ils sont titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou non.

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information médicale, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes⁽⁶⁾.

- **Les dépositaires**

Les dépositaires se livrent au stockage de médicaments, de produits, d'objets ou d'articles pour le compte d'un exploitant, d'un fabricant ou d'un importateur en vue de leur distribution en gros et en l'état⁽⁶⁾.

- **Les grossistes-répartiteurs**

Les grossistes-répartiteurs se livrent à l'achat et au stockage de médicaments en vue de leur distribution en gros et en l'état, à des pharmaciens titulaires d'officine⁽⁶⁾.

- **Les distributeurs en gros à l'exportation**

Les distributeurs en gros à l'exportation se livrent à l'achat et au stockage de médicaments relevant du monopole pharmaceutique en vue de leur exportation en l'état⁽⁶⁾.

- **Les centrales d'achat pharmaceutique**

Les centrales d'achat pharmaceutique se livrent à l'achat et au stockage, soit en leur nom et pour leur compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine, de médicaments non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine⁽⁶⁾.

Il existe 3 types de rupture.

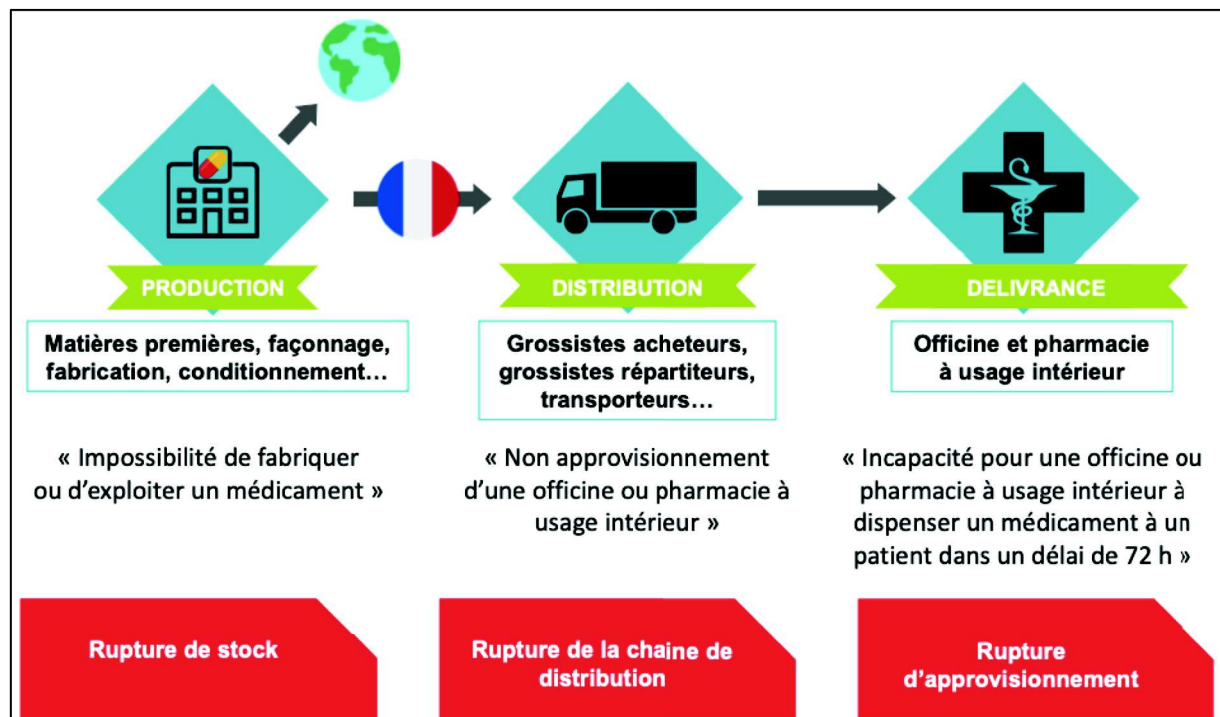


Figure 2 - Les différents types de rupture

Source : Séminaire Ifis du 10 décembre 2019

Le médicament peut être en rupture de stock, cela signifie que la rupture est survenue au niveau de la chaîne de fabrication du médicament. Il peut y avoir plusieurs explications à cela : soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées⁽³⁾.

Le médicament peut être en rupture d'approvisionnement, cela signifie que le médicament est fabriqué mais il n'est pas distribué dans toutes les pharmacies. C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir passé commande⁽³⁾.

Récemment, une nouvelle définition est apparue, il s'agit de la rupture de la chaîne de distribution. Cela signifie que la rupture est survenue au niveau de la chaîne de distribution

du médicament et se définit comme le non approvisionnement d'une officine ou d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) en l'absence de rupture de stock⁽⁷⁾.

Dans les trois cas de figure, la conséquence pour le patient est la même : il est confronté à l'impossibilité d'obtenir immédiatement les médicaments qui lui ont été prescrits.

Il existe également une situation que l'on définit comme une tension d'approvisionnement, cela signifie que le médicament est disponible en quantité insuffisante, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché de façon appropriée. A ce stade, un risque de rupture est identifié, la tension d'approvisionnement peut dans certains cas être suivie d'une rupture de stock effective⁽³⁾.

En terme plus large, la pénurie de médicament est l'indisponibilité temporaire d'un médicament et elle est la résultante d'une rupture de stock d'amont et / ou d'une rupture d'approvisionnement d'aval⁽³⁾.

1. Chapitre I - Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement du médicament : causes complexes et multifactorielles

Le Leem (LEs Entreprise du Médicament) a mené une enquête entre avril et juin 2018 afin d'identifier les différentes causes industrielles de rupture (hors chaîne de distribution) en analysant 400 signalements effectués par les entreprises du médicament auprès de l'ANSM en 2017⁽⁸⁾.

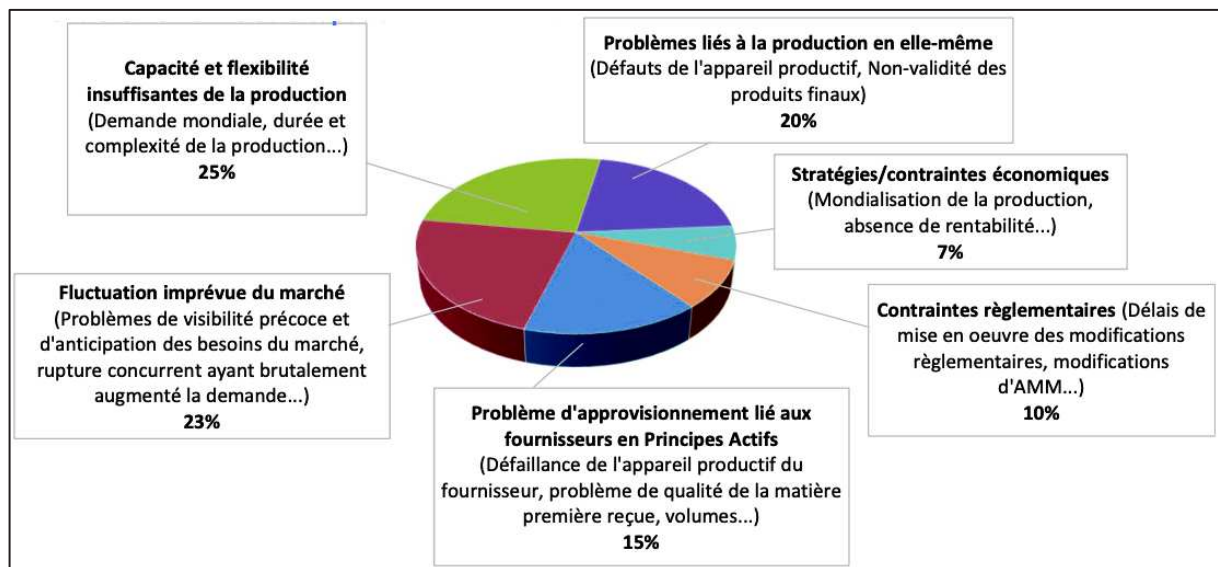


Figure 3 - Ruptures de stock : les causes

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

Le Leem identifie comme première cause de rupture de stock la capacité de production insuffisante face à l'augmentation de la demande mondiale. La capacité et la flexibilité insuffisantes de la production représentent ainsi 25 % des causes de ruptures de stock.

Ceci est aggravé par des facteurs de fluctuations du marché qui sont beaucoup moins prévisibles qu'avant et représentent 23 % des causes de ruptures de stock. Ceci est dû au fait que dans un marché pharmaceutique qui est en croissance de 5 % par an dans le monde (part de la France dans le marché mondial, 3,3 % en 2018 contre 5,5 % en 2008)⁽⁹⁾, on a aujourd'hui

un certain nombre de pays émergents qui ont accès à des traitements auxquels ils n'avaient pas accès auparavant. Parmi ces pays émergents, on a des pays comme la Chine qui lancent, par exemple, des campagnes de vaccination (vaccination de 100 millions d'enfants chinois contre la rougeole en 2010)⁽³⁾, qui définissent des programmes pour avoir accès à un certain nombre de médicaments (le Plan Santé lancé en Chine afin d'encadrer et d'assurer l'accès aux médicaments de base en 2009)⁽³⁾, ce qui fait que la prévisibilité de ces demandes est beaucoup plus difficile à suivre aujourd'hui.

Interviennent ensuite des causes inhérentes à l'outil de production, donc à la fabrication du médicament, que ce soit sur la substance active ou sur le produit fini. Les problèmes d'approvisionnement liés aux fournisseurs en principes actifs représentent 15 % des causes et peuvent être liés à une défaillance de l'appareil productif du fournisseur, à un problème de qualité de la matière première reçue ou encore à un problème de volume. Les problèmes liés à la production en elle-même représentent 20 % des causes et peuvent être liés à des défauts de l'appareil productif ou à une non-validité des produits finaux.

Il peut y avoir des causes d'ordre réglementaire, pour 10 % d'entre elles, qui touchent en général plus les médicaments de type vaccins ou médicaments biologiques. Ces contraintes réglementaires sont la plupart du temps liées aux délais de mise en œuvre des modifications réglementaires ou à des modifications de l'AMM.

Il existe aussi quelques causes économiques liées à la mondialisation de la production et à l'absence de rentabilité mais qui sont très faibles puisqu'elles représentent 7 % des causes de ruptures.

Toutefois, cette enquête n'objective pas les causes aval de la chaîne, responsables des ruptures d'approvisionnement subies par les dispensateurs, notamment liées aux exportations parallèles ou au surstockage de certains médicaments déjà en tension⁽⁸⁾.

Les causes de ruptures de stock concernent donc tous les acteurs de la chaîne pharmaceutique et les points de ruptures sont bien identifiés tout au long de la chaîne d'approvisionnement du médicament.

Pour les ruptures de stock, les points de ruptures identifiés concernent soit le principe actif, puisque la matière première est parfois difficile à trouver pour diverses raisons, soit la fabrication du produit fini qui est insuffisante⁽¹⁰⁾.

Pour les ruptures d’approvisionnement, le point de rupture identifié concerne la distribution puisque certaines pratiques sont susceptibles d’entraîner une rupture d’approvisionnement : limitation des stocks chez les acteurs de la distribution (visant à gagner en efficacité par une gestion à flux tendu), création de réserves de précautions (à l’annonce d’une possible rupture ou d’une augmentation des prix d’un produit), distribution privilégiée vers des destinations dont les prix sont plus avantageux⁽¹⁰⁾.

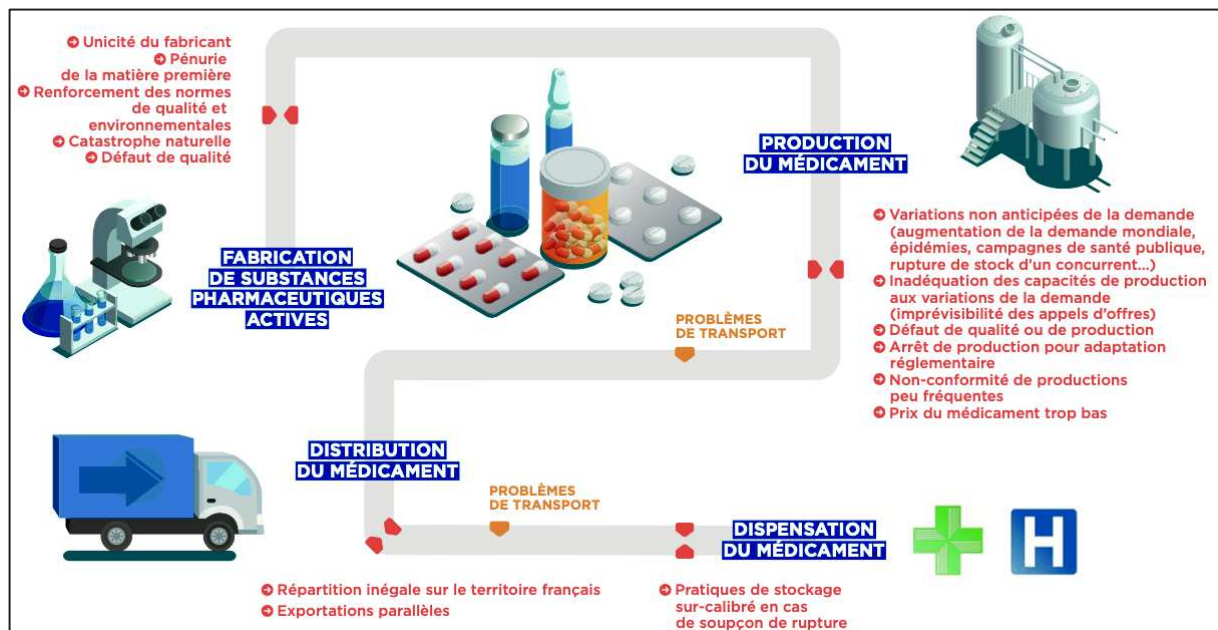


Figure 4 - Vulnérabilité de la chaîne d’approvisionnement du médicament

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

1.1. Causes internationales

1.1.1. Une demande de médicaments en forte croissance au niveau mondial

En 2018, le marché mondial du médicament a dépassé 1 046 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 928 milliards d'euros), en croissance de 5 % par rapport à 2017⁽⁹⁾.

	En % du marché mondial en 2018	En % du marché mondial en 2008	Evolution
Etats-Unis	45,5%	37,6%	=
Chine	8,2%	nd	Entrée à la 5 ^e place en 2009 ↗
Japon	7,1%	9,9%	-1 ↘
Allemagne	4,8%	5,3%	=
France	3,3%	5,5%	-2 ↘
Italie	3,1%	3,3%	-1 ↘
Royaume-Uni	2,3%	2,9%	=
Brésil	2,2%	nd	Entrée à la 10 ^e place en 2010 ↗
Espagne	2,2%	2,9%	-3 ↘
Canada	2,1%	2,4%	-2 ↘

nd : non disponible.

Figure 5 - Les principaux marchés pharmaceutiques dans le monde en 2008 et 2018 (en unités)

Source : IQVIA

Le marché américain (États-Unis) reste le plus important, avec 45 % du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui représentent 15,7 % du marché, puis le Japon à 7,1 % et les pays émergents (Chine et Brésil) à 10,4 %⁽⁹⁾.

La France est le 5^{ème} marché mondial et demeure le 2^{ème} marché européen derrière l'Allemagne. Toutefois, elle a vu sa part de marché reculer de 2,2 points en dix ans⁽⁹⁾.

A l'échelle mondiale, le marché français se distingue par une faible croissance du chiffre d'affaires pharmaceutique. D'après IQVIA, les prévisions ne sont guère plus optimistes : sur la période 2019-2023, alors que la croissance annuelle moyenne sera comprise entre 3 et 4 % en Espagne, Italie, Allemagne ou Royaume-Uni, elle ne sera que de 0,5 % dans l'Hexagone. Dans

un contexte de compétition internationale accrue, ces perspectives reflètent la perte d'attractivité, depuis plusieurs années, de la France au profit de ses voisins européens⁽¹¹⁾. Cette tendance est confirmée par IQVia : la France perdrait deux places à l'horizon 2023, se faisant dépasser par l'Italie et le Brésil⁽⁹⁾.

Comment expliquer la croissance de 5 % du marché mondial du médicament alors que la part de l'Europe continue de décroître ?

L'explication est en partie liée à l'augmentation de la demande dans les pays asiatiques qui, auparavant avaient moins accès aux médicaments.

L'exemple de la Chine est révélateur : en 2009, la Chine était le 5^{ème} marché mondial. Elle est devenue en l'espace de dix ans le 2^{ème} marché mondial (8,2 %) derrière les États-Unis⁽⁹⁾. La croissance sur le marché chinois est très forte, estimée entre 6 et 10 % par an d'ici 2022⁽³⁾. Le gouvernement chinois souhaite rattraper d'ici 2030 les niveaux de santé publique des pays développés au travers de son plan « Health China 2030 » et s'est fixé des indicateurs de santé équivalents à ceux des pays occidentaux⁽³⁾. Aucune raison, donc, que la demande en médicaments diminue.

En 2009, un plan Santé y a été lancé, avec une des mesures visant à encadrer et sécuriser l'accès aux médicaments de base, par l'établissement d'une liste de 307 médicaments dit « essentiels » entièrement ou en grande partie remboursés, aux tarifs négociés avec les entreprises⁽³⁾.

La Chine lance par ailleurs de vastes campagnes de vaccination. En 2010, 100 millions d'enfants chinois ont ainsi été vaccinés contre la rougeole, avec l'objectif d'éradiquer la maladie en quelques années selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁽³⁾. D'autres campagnes de vaccination de très grande ampleur ont également été mises sur pied en Afrique ces dernières années. En mai 2018, la plus vaste campagne de vaccination contre le choléra, jamais menée dans le monde, a eu lieu en Afrique de l'Ouest, où 2 millions de personnes ont été vaccinées dans 5 pays⁽³⁾.

Cette forte augmentation récente (2015-2017) de la demande en vaccins sur le marché mondial a été la principale cause de tensions d'approvisionnement et de ruptures de stock de vaccins⁽³⁾. D'autres causes peuvent également expliquer la tension qui existe pour cette classe de médicaments tel que le long temps de production des vaccins, la complexité des normes réglementaires et l'absence d'harmonisation des calendriers vaccinaux entre les différents pays.

L'augmentation rapide de la demande mondiale de médicaments nécessiterait donc un ajustement des capacités de production⁽¹²⁾. Néanmoins, il existe un décalage entre l'accroissement de la demande et la capacité des laboratoires à augmenter leur production⁽¹³⁾.

Cette demande de médicaments en forte croissance au niveau mondial cause en effet des fluctuations imprévues du marché qu'il est compliqué d'anticiper. Ces variations de demande peuvent avoir plusieurs origines : augmentation de la demande mondiale, épidémies, campagnes de santé publique, rupture de stock d'un concurrent ; mais la finalité est la même il en résulte le plus souvent une inadéquation des capacités de production.

1.1.2. Des incidents imprévisibles sur une chaîne de production très contrôlée

L'industrie pharmaceutique des pays européens se situe à un haut niveau dans la gestion qualité du développement, de la fabrication et du contrôle des médicaments. La production pharmaceutique, regroupant l'ensemble des opérations de transformation des matières premières en produits finis, peut donc être assimilée à un parcours semé d'embûches pour les industriels. Elle répond à des normes de qualité nationales, européennes et internationales très strictes (les bonnes pratiques de fabrication (BPF)) garantissant le respect de l'hygiène, de l'environnement et de la sécurité dans le but d'assurer aux patients un standard de qualité très élevé⁽¹⁴⁾.

La complexification des chaînes de production, des technologies, des contrôles et des obligations réglementaires telles que la sérialisation à la boîte depuis février 2019⁽¹²⁾ sont de nombreuses sources de difficultés sur ligne de production qui peuvent conduire à son arrêt. Prenons l'exemple de la sérialisation à la boîte des médicaments qui est devenue obligatoire.

Depuis le 9 février 2019, tous les lots de médicaments à prescription médicale obligatoire fabriqués pour le marché européen doivent avoir un numéro individuel de série apposé sur la boîte. L'objectif est d'assurer la traçabilité des médicaments à la boîte et non plus seulement au lot, afin de renforcer la lutte contre les contrefaçons. Pour appliquer cette nouvelle norme imposée sur le packaging des médicaments, il a fallu générer des numéros individuels, fournir ces numéros au niveau des lignes de conditionnement, revoir les lignes de production pour imprimer ce numéro sur chaque boîte et l'encoder dans le Datamatrix. Dans certaines usines, des arrêts de production ainsi que des pertes de cadence ont été observés, créant des tensions d'approvisionnement et des retards dans la libération des lots de médicaments⁽³⁾.

Des défaillances techniques de l'outil de production peuvent survenir à tout moment, qu'elles soient d'origine interne, par exemple une panne du matériel, ou qu'il s'agisse d'évènements externes, par exemple climatiques. Des incidents de production peuvent alors survenir, consécutifs à des pannes d'équipement ou à des catastrophes naturelles⁽¹³⁾.

Les entreprises pharmaceutiques n'échappent pas à la mondialisation et aux phénomènes de concentration qui y sont associés. Il existe une spécialisation des sites de production par type de procédés et molécules fabriquées qui s'explique par l'augmentation du niveau technologique requis et des contraintes réglementaires applicables aux médicaments produits⁽³⁾. Le phénomène de concentration s'accroît du fait de la nécessité pour les sites de disposer à la fois de l'équipement technologique et du « rare » personnel formé.

Les normes environnementales sont un élément important à prendre en compte également. Les normes limitant le rejet d'éventuelles substances toxiques dans l'air et dans l'eau sont beaucoup plus contraignantes en Europe que dans le reste du monde, ce qui ne favorise pas l'implantation et le maintien des sites industriels en Europe⁽³⁾.

Les effets de la mondialisation, des contraintes économiques et des exigences environnementales ont mené une grande partie des chaînes de production de médicaments à la délocalisation, le plus souvent en Asie⁽¹⁵⁾. Ainsi, les usines, de moins en moins nombreuses, produisent l'ensemble du marché mondial, rendant les laboratoires dépendants. Dans ce

contexte, en cas de problème sur la chaîne de production qui n'est bien entendu jamais évitable à 100 %, le risque de rupture est d'emblée très élevé.

Autre cause mise en avant par les entreprises du médicament : la qualité⁽¹⁵⁾. Si certains aléas semblent difficiles à prévoir, la complexification des normes de qualité européennes mène à des non-conformités de lots, qui, précédemment, passaient la barre du contrôle. Effectivement, les BPF sont régulièrement en révision au niveau européen, pour un renforcement des exigences applicables aux fabricants. La mise en conformité des chaînes de production aux normes réglementaires est un frein notable à la fluidité de l'évolution des sites industriels⁽³⁾. Pour des spécialités dont la production est à flux tendu, une non-libération de lots ou un rappel peut facilement déboucher sur une tension d'approvisionnement, voire une rupture.

De plus, les quantités importantes de textes réglementaires qui se sont accumulés autour des médicaments, au fil des ans et des scandales sanitaires représentent tout autant d'actions à entreprendre pour les industriels afin de maintenir les AMM conformes⁽¹⁵⁾. Ces actions passent principalement par l'enregistrement des modifications d'AMM et peuvent être à la base de tensions, bien que purement administratives dans certains cas.

Dans l'industrie du médicament et de la santé, les contrôles réglementaires se sont fortement accrus depuis le scandale de l'héparine en 2008⁽¹⁶⁾. Des rappels majeurs d'héparine avaient été conduits par la Food and drug administration (FDA) américaine en raison de contamination du stock d'héparine importé de Chine. Plusieurs pays, dont la France, ont utilisé de l'héparine fabriquée avec des matières premières chinoises contaminées par un produit toxique (chondroïtine persulfatée) responsable de 81 décès aux États-Unis.

1.1.3. Des problèmes d'approvisionnement en principe actif

Autre difficulté prenant racine en dehors du territoire européen, l'approvisionnement en principes actifs, représentant environ 15 % des difficultés industrielles. On estime aujourd'hui

qu'entre 60 et 80 % des principes actifs sont fabriqués hors de l'Union européenne (UE). Cette proportion était de 20 % il y a 30 ans⁽³⁾.

Du fait des contraintes économiques, mais aussi d'une augmentation des normes environnementales, on constate une raréfaction des producteurs de principes actifs dans le monde et plus particulièrement en Europe. La plupart des producteurs de matières premières sont sur le territoire asiatique. Ce qui fait que certains fournisseurs sont introuvables en Europe.

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

Les défauts de qualité sur les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP), tels que la contamination par des composants dangereux pour la santé ou dégradant l'efficacité du produit, ou encore le non-respect des normes environnementales peuvent aboutir à des non-conformités⁽¹³⁾.

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

Ainsi, des médicaments à base de valsartan, substance active largement utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque ont été retirés du marché en France, en juillet puis en novembre 2018. Ces rappels de lots ont fait suite à la détection d'un défaut de qualité identifié sur de nombreux médicaments à base de valsartan commercialisés au niveau mondial. Des impuretés, la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), ont été retrouvées dans la substance active valsartan. Ces impuretés appartiennent à la classe des nitrosamines et sont classées par l'OMS comme probablement cancérigènes chez l'Homme. A titre de précaution, tous les lots de médicaments contenant du valsartan fabriqués à partir de la substance active valsartan impactée par la présence de ces impuretés ont été rappelés, conduisant à des tensions d'approvisionnement sur l'ensemble du territoire⁽¹⁷⁾.

Autre exemple : au Japon, l'accident de Fukushima, qui s'est produit en mars 2011, a été responsable de l'irradiation des saumons nécessaires à la fabrication d'un médicament, le sulfate de protamine, provoquant une rupture de stock de plusieurs semaines. Fabriqué à partir de la laitance de saumon, ce médicament est utilisé pour inhiber l'action anticoagulante de l'héparine lors de certaines interventions chirurgicales⁽³⁾.

La concentration de la production de principes actifs autour de quelques pays et de quelques producteurs peut conduire à des problèmes d'approvisionnement en MPUP et par conséquent aboutir à des ruptures de stock de médicaments⁽¹²⁾.

1.2. Causes nationales

1.2.1. Le développement des exportations parallèles souvent liées aux faibles prix

Pour 2020, le Projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) prévoit 920 millions d'euros d'économie sur le prix des médicaments⁽¹⁵⁾. Sur ces 5 dernières années, le total des baisses de prix effectives a atteint le montant de 5 milliards d'euros⁽¹⁸⁾. Il est demandé un effort général sur les prix, qui n'est plus tenable par les entreprises pharmaceutiques. Certaines entreprises prennent des décisions radicales de suspension ou d'arrêt de commercialisation en raison de la rentabilité jugée insuffisante d'un produit⁽¹³⁾.

Ces baisses de prix qui se poursuivent ne facilitent pas l'affluence des médicaments sur le territoire français, où les prix sont souvent les plus bas d'Europe. Les prix des médicaments en France sont 50 % inférieurs au plus bas prix européen et dans 93 % des cas inférieurs au prix moyen observé dans un groupe de 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni)⁽³⁾.

La différence de prix avec nos voisins européens favorise l'exportation parallèle. Dans le cadre de la libre circulation des biens au sein de l'UE, certains grossistes-répartiteurs, appelés « short-liners » se sont spécialisés dans le commerce entre les pays de l'UE. Il est en effet autorisé d'acheter des médicaments en France et de les revendre plus cher dans les pays

voisins. En 2015, le commerce parallèle européen de médicaments était estimé à 5,4 milliards d'euros⁽³⁾.

Bien que les grossistes-répartiteurs soient soumis à plusieurs obligations de service public comme l'approvisionnement en priorité du marché français, certains franchissent le pas de l'exportation parallèle et s'écartent ainsi des règles de santé publique. Le faible prix des médicaments en France favorise le développement de l'exportation parallèle qui se fait au détriment de l'approvisionnement des pharmacies françaises, ce qui entraîne d'autant plus de tensions d'approvisionnement.

Mais, les « short-liners » ne représenteraient que 5 % du marché de la répartition⁽¹⁵⁾. Ils sembleraient que les ruptures imputées aux grossistes-répartiteurs à cause d'exportations parallèles représentent en réalité une faible part. De plus, il est à noter que l'approvisionnement des hôpitaux par les grossistes-répartiteurs est marginal, ces derniers sont pourtant plus durement touchés que les officines par les tensions et les ruptures.

D'autre part, afin de limiter l'export, les entreprises pharmaceutiques ont pris des décisions d'allocation des stocks, c'est-à-dire qu'ils instaurent des quotas de médicaments disponibles aux grossistes-répartiteurs⁽¹⁵⁾.

Ce mécanisme peut limiter la fluidité, pourtant recherchée, tout au long de la chaîne pharmaceutique. Effectivement, prenons l'exemple d'un médicament disponible au niveau du laboratoire, mais qui ne livre pas les pharmacies ni les grossistes à cause des quotas mis en place. L'organisation de la distribution du médicament crée la rupture alors que le médicament est disponible.

1.2.2. Les mécanismes d'achats hospitaliers inadaptés à la réalité de l'offre disponible

L'hôpital est le plus touché par les conséquences de ces ruptures, du fait notamment de l'usage plus fréquent des formes injectables, mais aussi du fonctionnement actuel des appels d'offres hospitaliers⁽³⁾.

Les appels d'offres hospitaliers peuvent être la cause d'une aggravation des tensions d'approvisionnement si un seul industriel est retenu à l'issue d'un appel d'offre, ce qui est souvent le cas⁽³⁾.

Il y a dans le secteur hospitalier une massification des appels d'offres sur un seul fournisseur qui, en cas de défaillance, met tout le marché en rupture par effet domino⁽¹⁵⁾. Et même lorsqu'un deuxième fournisseur est retenu en « back up », il est rare que le volume de médicaments à prévoir lui soit précisément indiqué à l'avance. Ainsi, si le premier fournisseur se retrouve en rupture de stock, le second est alors en incapacité de produire les quantités nécessaires.

La massification des appels d'offres pour l'acquisition de médicaments conduit dans un sens à la réduction du nombre de fournisseurs et dans l'autre sens à la maximisation des risques de tension d'approvisionnement⁽¹³⁾.

Les volumes prévisionnels des appels d'offres étant trop imprécis, ils peuvent créer des tensions d'approvisionnement lorsque la commande est trop importante puisque les lignes de production présentent des limites.

Les mécanismes d'achats hospitaliers ne semblent pas optimaux pour l'approvisionnement des hôpitaux. Il faudrait permettre à plus d'acteurs d'avoir des parts limitées et raisonnables du marché hospitalier et des volumes plus précis.

Ce premier chapitre nous a permis de comprendre que les ruptures de stock de médicaments étaient un phénomène mondial et qu'elles avaient des causes complexes et multifactorielles telles que : les problèmes de flexibilité et de capacité de production en lien avec les fluctuations imprévues du marché générant presque la moitié (48 %) des ruptures de stock, les problèmes liés à la production en elle-même, les problèmes d'approvisionnement auprès des fournisseurs en principes actifs et les contraintes réglementaires (variations, pictogrammes, sérialisation, modalités d'importation).

A ces causes internationales s'ajoutent des causes spécifiquement françaises : les conditions de tarification de médicaments qui rendent le marché français peu attractif, les mécanismes d'achat et notamment les modalités et la massification des appels d'offres hospitaliers, l'insuffisance de partage précoce des informations et la coordination entre les acteurs de la chaîne du médicament en cas de ruptures.

2. Chapitre II – Élaboration de plusieurs dispositifs juridiques afin d’encadrer et de renforcer l’approvisionnement en médicaments

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

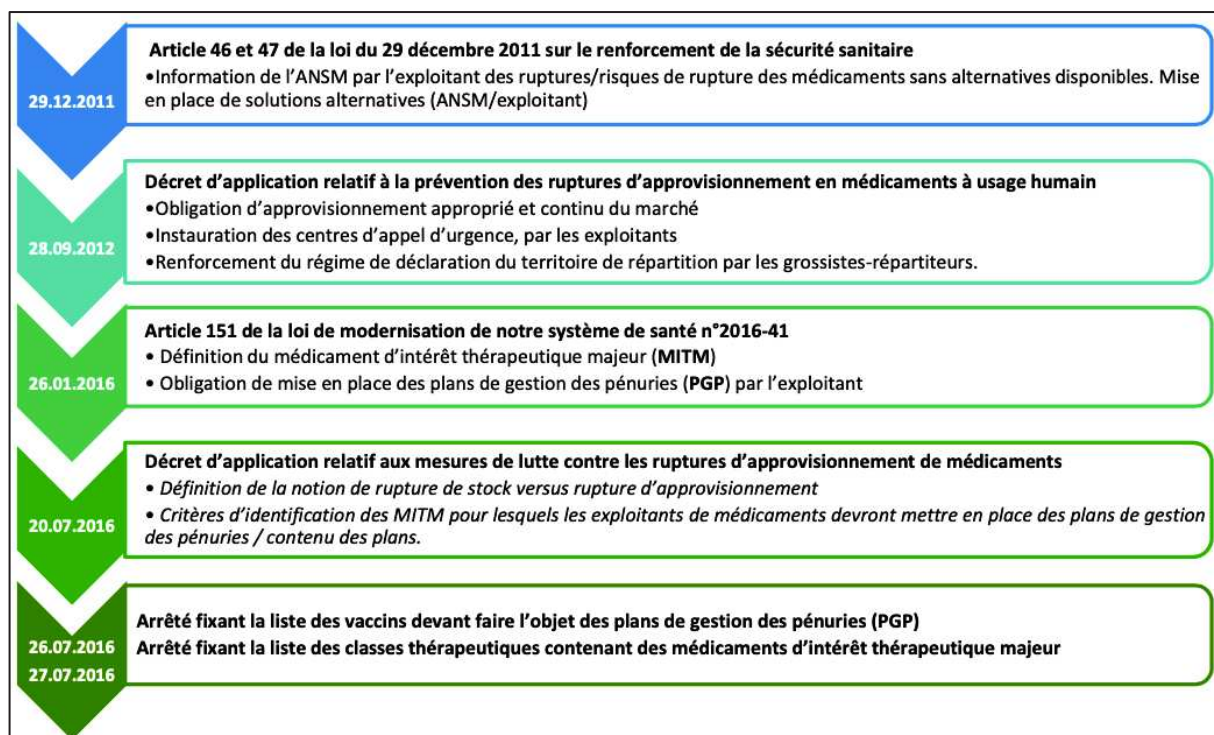


Figure 6 - Un arsenal juridique consolidé

Source : Réunion d’informations scientifiques (Leem) - Vendredi 5 avril 2019

2.1. Le droit français applicable aux ruptures d'approvisionnement s'inscrit avant tout dans un cadre européen

La réglementation française en matière de prévention et de gestion des ruptures de stock de médicaments s'inscrit avant tout dans un cadre juridique européen défini 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⁽¹⁹⁾.

L'article 23 *bis* de cette directive prévoit en effet que « *si le médicament n'est plus mis sur le marché d'un État membre, de manière provisoire ou définitive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le notifie également à l'autorité compétente dudit État membre. Cette notification doit avoir lieu, hormis dans des circonstances exceptionnelles, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament.* »

Cet article prévoit une notification obligatoire de l'autorité compétente nationale par l'industriel de toute indisponibilité provisoire ou définitive du médicament, au plus tard deux mois avant l'interruption de la mise sur le marché du médicament.

L'article 81 de cette même directive prévoit que « *le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un **approvisionnement approprié et continu de ce médicament** pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné.* »

Cet article pose le principe de la responsabilité des industriels et des distributeurs dans l'approvisionnement approprié et continu du marché.

Des dispositions européennes complémentaires imposent également aux fabricants de médicaments d'informer l'autorité compétente d'une restriction anormale de l'offre d'un produit pharmaceutique lorsque celle-ci résulte d'un défaut de fabrication⁽²⁰⁾.

En France, ces principes ont été traduits dans la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. L'article L.5124-6 du code de la santé publique (CSP)⁽²¹⁾ obligeant

les établissements pharmaceutiques à informer les autorités « *de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible, dont il assure l'exploitation, ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit dont il assure l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande.* »

2.2. En 2012, puis en 2016, de nouvelles obligations incombant respectivement aux acteurs du circuit de distribution et de fabrication ont été instaurés

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

Par son article 46, **la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé**, dite loi « Médicament », a modifié l'article L.5124-6 du CSP, en augmentant de six mois à un an le préavis que doivent respecter les industriels après information de l'ANSM et avant de suspendre ou d'arrêter la commercialisation d'un médicament utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas d'alternatives disponibles sur le marché français⁽²²⁾.

L'article 47 de cette même loi a inséré les articles L. 5124-17-1 et L. 5124-17-2 après l'article L. 5124-17 du CSP. Ces articles prévoient la mise en place d'un système d'astreinte afin d'assurer l'approvisionnement continu du marché national et des obligations de service public pour les grossistes-répartiteurs sur leur territoire de répartition⁽²³⁾.

Parallèlement, cette loi a introduit la possibilité d'infliger des sanctions financières en cas de manquement aux obligations de signalement des ruptures ou risques de rupture de stock, et des nouvelles obligations reposant sur les grossistes répartiteurs.

Le décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain est pris en application de l'article 47 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011.

Ce décret prévoit pour les exploitants une obligation d'approvisionnement approprié et continu de tous les établissements autorisés à l'activité de grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leur obligation de service public de manière à couvrir les besoins des patients en France⁽²⁴⁾.

Il instaure des centres d'appel d'urgence, mis en place par les exploitants, pour le signalement des ruptures par les pharmaciens officinaux et hospitaliers et par les grossistes-répartiteurs. Ces centres sont organisés de manière à faciliter la distribution au cas par cas de la spécialité manquante dès que l'indisponibilité de la spécialité chez le grossiste-répartiteur est confirmée voire anticipée⁽²⁵⁾.

Il impose aux exploitants ayant anticipé des situations de ruptures potentielles d'approvisionnement, d'informer l'ANSM dans les meilleurs délais en précisant les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités de substitution⁽²⁵⁾.

Il renforce enfin le régime de déclaration du territoire de répartition par les grossistes-répartiteurs⁽²⁶⁾.

Par ailleurs, il précise les obligations de service public incombant aux grossistes-répartiteurs : ils doivent disposer, d'une manière effective et suffisante, pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment de médicaments comportant au moins les neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France⁽²⁶⁾.

Ce décret définit pour la première fois la notion de « rupture d'approvisionnement », en disposant que « *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. Ce délai peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient* » (article R. 5124-49-1. - I. du CSP)⁽²⁵⁾.

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

Dans un contexte de ruptures de stock et d'approvisionnement, **la loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé**, a constitué un pas très important, et a permis de renforcer les obligations applicables aux industriels.

Son article 151⁽²⁷⁾ introduit dans le CSP à l'article L. 5111-4 la notion de « **médicaments d'intérêt thérapeutique majeur** » (MITM) : « *on entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels 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** pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.* »

Cette définition très large a pour effet d'englober jusqu'à la moitié des médicaments commercialisés⁽³⁾.

Il renforce les obligations applicables aux titulaires d'AMM et aux entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments, qui doivent assurer un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France. Ils doivent prendre toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement.

Après avoir pris toutes les mesures destinées à prévenir les ruptures de stock et au cas où elles surviendraient, ces entreprises doivent permettre la diffusion des informations dont ils disposent aux pharmaciens d'officine ou responsables d'une PUI, ainsi qu'aux pharmaciens responsables et délégués des grossistes-répartiteurs (article L. 5121-29 du CSP).

Cette loi garantit également la diffusion sur le site de l'ANSM de la liste des MITM pour lesquels une rupture ou un risque de rupture a été signalé ou mis en évidence (article L. 5121-30 du CSP). Elle interdit aux grossistes-répartiteurs d'exporter les MITM signalés en rupture ou risque de rupture figurant sur cette liste (article L. 5124-17-3).

Enfin, elle impose aux exploitants l'élaboration et la mise en place de « **plans de gestion des pénuries** » (**PGP**) destinés à prévenir et à pallier une rupture de stock sur un MITM. Ces PGP ne sont obligatoires que pour les MITM pour lesquels « ***du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat*** », ainsi que pour les **vaccins** (article L. 5121-31 du CSP).

L'exploitant d'un MITM doit informer l'ANSM de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament, et mettre en œuvre des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et, le cas échéant, les mesures prévues dans son PGP (article L. 5121-32 du CSP).

L'ensemble de ces mesures sont devenues pleinement effectives en janvier 2017.

Le décret n°2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicament est pris en application de l'article 151 de la loi n°2016-41 de modernisation de notre système de santé.

Pour les MITM, les entreprises ont l'obligation d'assurer un approvisionnement approprié et continu du marché. Les stocks de tous ces médicaments font l'objet d'une surveillance renforcée et d'un signalement précoce à l'ANSM en cas de rupture en précisant les délais de survenue, les stocks disponibles, les modalités de disponibilité et les délais prévisionnels de remise à disposition et l'identification de spécialités de substitution. Pour les MITM faisant l'objet d'un PGP, les mesures définies dans le PGP doivent également être précisées lors du signalement à l'ANSM (article R. 5124-49-1.-II du CSP)⁽²⁸⁾.

Le décret procède à une redéfinition de la notion de « rupture d'approvisionnement » en distinguant les ruptures liées à la fabrication et les ruptures liées à la distribution des médicaments⁽²⁸⁾.

Il fixe les critères permettant d'identifier les MITM, répondant à l'article L. 5121-31 du CSP, pour lesquels les titulaires d'AMM et les exploitants de médicaments devront mettre en place

des PGP et définit le contenu de ces plans. Les caractéristiques leur permettant de procéder à une telle identification sont listées à l'article R. 5124-49-4 du CSP comme suit :

« 1° L'absence, au regard de l'importance de la part de marché du médicament concerné en France, de médicaments contenant la même substance active ou appartenant à la même classe thérapeutique et disponibles en quantités suffisantes sur le territoire français. Il convient de tenir compte, le cas échéant, des spécificités au regard de son utilisation et de ses conditions d'administration, de la population cible et de la pathologie concernée ;

2° Les fragilités inhérentes à la fabrication du médicament concerné, notamment l'absence d'autres sites pour la fabrication ou le conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement, la complexité de la réalisation des opérations précitées ou de celles relatives au stockage ou au transport du médicament concerné. »⁽²⁹⁾

Les conséquences principales de la publication de ce décret concernent l'obligation de constituer rapidement des PGP pour certains MITM. En effet, un délai de six mois a été octroyé aux titulaires d'AMM et aux exploitants pour identifier les MITM devant faire l'objet d'un PGP, puis élaborer et mettre en œuvre les PGP de ces médicaments. La date de mise en œuvre opérationnelle du dispositif a été fixée au 22 janvier 2017⁽³⁰⁾.

2.2.3. Les plans de gestion de pénurie (depuis janvier 2017)

2.2.3.1. MITM et PGP : définitions et critères d'éligibilité

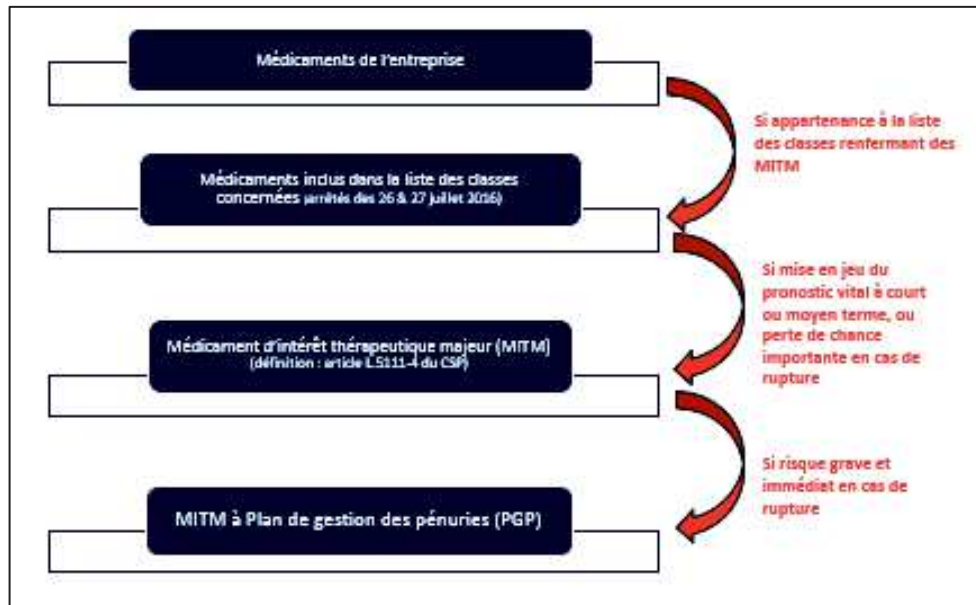


Figure 7 - MITM et PGP : définitions et critères d'éligibilité (1)

Source : Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem - Atelier presse 19 février 2019

L'arrêté du 26 juillet 2016 a fixé la liste des vaccins devant faire l'objet des PGP⁽³¹⁾ et l'arrêté du 27 juillet 2016 a fixé la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM⁽³²⁾.

Suite à la parution de ces deux listes officielles, chaque entreprise pharmaceutique a dû identifier parmi son portefeuille de produits ceux qui appartenaient aux classes thérapeutiques figurant dans l'arrêté du 27 juillet 2016 afin de déterminer ses propres MITM.

Les entreprises pharmaceutiques ont établi leur liste de MITM de 2 façons⁽³³⁾ :

- Soit en optant pour une vision large, en utilisant la liste des classes thérapeutiques concernés (arrêté) pour identifier ses propres spécialités potentiellement concernées par le dispositif de prévention des ruptures = liste 1 ;
- Soit en optant pour une vision plus restrictive, en sélectionnant dans la liste 1 les médicaments répondant à la définition législative du MITM, c'est-à-dire les médicaments « pour lesquels 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 pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie. » = liste 2. Cette étape a nécessité la réalisation d'une analyse de risque.

Une fois la liste de ses propres MITM obtenue, chaque entreprise a pu identifier les MITM devant faire l'objet d'un PGP en conduisant des analyses de risque. Pour rappel, il s'agit des MITM pour lesquels « **du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat.** »⁽³⁴⁾

Les critères pris en compte pour identifier les MITM devant faire l'objet d'un PGP sont les suivants : le fait qu'il existe ou non des spécialités de remplacement (génériques ou princeps) (point 1 sur la figure ci-dessous), les besoins thérapeutiques pour ce médicament (point 1), la part de marché de l'industriel (point 2) et d'éventuels points de fragilité sur la chaîne d'approvisionnement (point 3)⁽³⁵⁾.

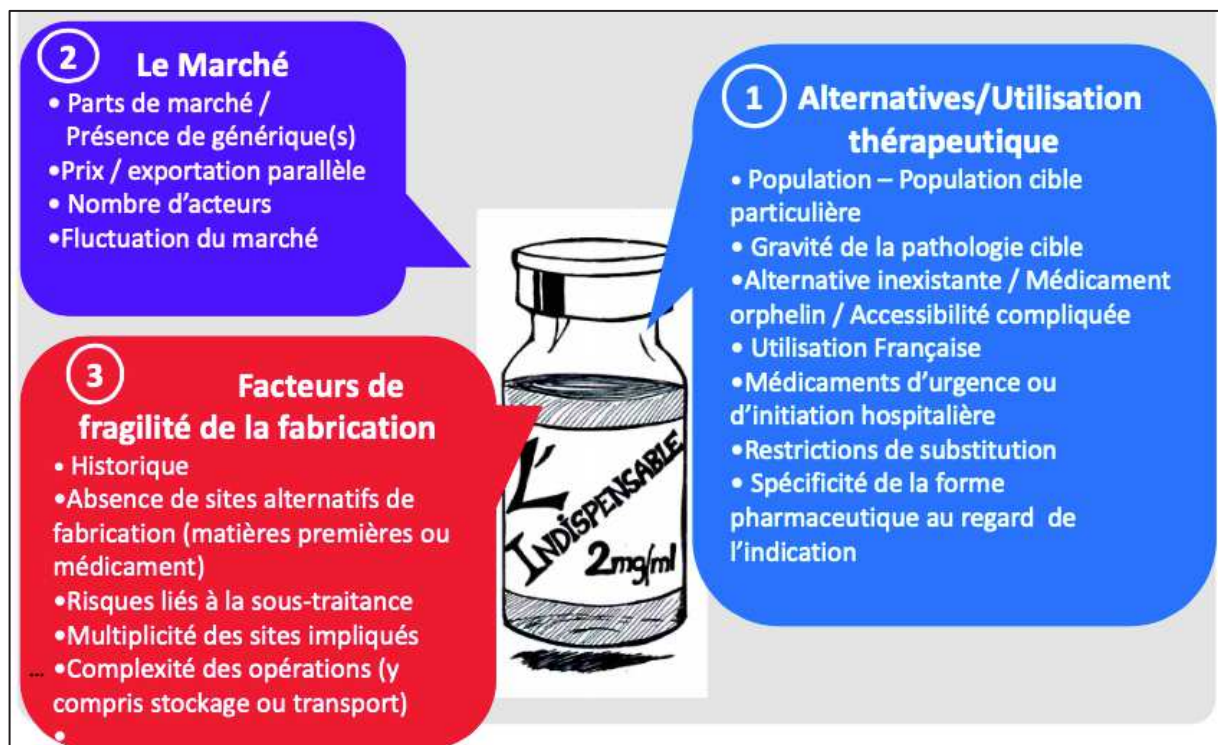


Figure 8 - Caractéristiques à prendre en compte pour identifier les MITM devant faire l'objet d'un PGP

Source : Plans de gestion des pénuries de médicaments - Éléments-clés des dossiers - Leem

Suite à la parution de ces deux arrêtés, chaque entreprise pharmaceutique a donc pu identifier ses propres spécialités concernées par le dispositif de prévention des ruptures. La liste des MITM faisant l'objet d'un PGP ou non de chaque laboratoire n'est pas publique. Cette liste est transmise chaque année à l'ANSM dans l'état des établissements pharmaceutiques. Quant au contenu des PGP, il est tenu à la disposition de l'ANSM et peut lui être transmis, à tout moment, à sa demande.

De façon synthétique, les médicaments ayant un PGP sont ceux dont le remplacement est complexe. De fait, environ la moitié des MITM déclarés font l'objet d'un PGP⁽³⁾.

Le PGP est une spécificité française. Il est préparé à l'avance dans l'entreprise en prévision d'une éventuelle rupture de stock, sur la base des critères mentionnés ci-dessus. Il contient de nombreuses informations très utiles en cas d'alerte pénurie, notamment une analyse des risques liés à la production.

2.2.3.2. Recommandations du Leem pour la constitution des PGP de médicaments (circulaire n°16-0345 du 6 octobre 2016)

Le Leem a publié des recommandations pour la constitution des PGP de médicaments⁽³⁶⁾ au vu des délais courts impartis pour l'élaboration et la mise en œuvre de ces derniers. Rappelons-le, un délai de six mois a été accordé en 2016 aux titulaires d'AMM et aux entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments pour élaborer les PGP et mettre en œuvre les mesures prévues par ces plans à compter de la publication du décret.

Le Leem a donc travaillé en coordination avec le comité d'interface de l'ANSM, sur une liste d'information-types pouvant être intégrées aux PGP se composant de la manière suivante :

- Partie A : Informations générales,
- Partie B : Éléments de fragilité identifiés lors de l'analyse de risque (tout au long de la « supply chain » de la fabrication à la distribution sur le marché),
- Partie C : Mesures en place visant à prévenir et gérer les ruptures de stock et limiter l'impact des tensions voire des ruptures de stock,
- Partie D : Mesures envisagées à moyen terme.

2.2.3.2.1. Informations générales

L'objectif de cette première partie est de lister les informations qui ne changent pas ou peu.

- **Le produit** : Nom, dosage, forme pharmaceutique, type de conditionnement.
- **La classe thérapeutique** : Code de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (code ATC).
- **L'usage** : Présentation du contexte médical, y compris l'usage hors AMM, le cas échéant.
- **La part de marché** : Le pourcentage des ventes de la spécialité sur le marché par rapport au total des ventes de la spécialité faites par ses concurrents et elle-même. Cette notion permet de déterminer l'impact de la rupture sur le marché d'une spécialité. Si une entreprise détient la majorité des parts de marché, une rupture aura un impact plus important que s'il n'en détient qu'un faible pourcentage.
- **Les canaux de distribution** : La spécialité est distribuée en ville par les pharmacies d'officine et / ou à l'hôpital par les PUI.
- **L'impact patient en cas de rupture** : L'évaluation de l'impact sur la prise en charge du patient doit être réalisée et préciser si une population est particulièrement exposée.
- **Les alternatives disponibles sur le marché français** : Les alternatives thérapeutiques pouvant remplacer la spécialité manquante doivent être recherchées. Il peut s'agir de spécialités génériques, de bio-similaires ou d'équivalents thérapeutiques (dosage et/ou forme pharmaceutique différent(e)).

Il est important d'étudier les parts de marché respectives des alternatives thérapeutiques identifiées, afin d'anticiper au mieux les reports de prescription.

Il est également nécessaire d'indiquer si les alternatives identifiées possèdent les mêmes indications que la spécialité manquante.

- **Les alternatives disponibles à l'étranger pouvant être importées le cas échéant :** Les alternatives thérapeutiques commercialisées à l'étranger pouvant remplacer la spécialité manquante peuvent être également recherchées. Elles doivent présenter le même principe actif, un dosage similaire (éventuellement un multiple ou sous multiple de la spécialité manquante afin de garantir une posologie similaire) et une forme pharmaceutique équivalente.

Une spécialité identique ou similaire peut être commercialisée à l'étranger, au sein d'une filiale de l'entreprise par exemple. En effet, plusieurs sites de production peuvent fabriquer une même spécialité, celle-ci est alors commercialisée sous différents noms, dans différents pays. Dans ce cas, une importation de cette spécialité peut être envisageable.

En revanche, un site de production peut être l'unique site de production d'une spécialité, il est alors seul fournisseur de tous les marchés. Si le site rencontre des problèmes d'approvisionnement en MPUP ou des problèmes de qualité impactant la production, les marchés étrangers seront impactés en même temps que le marché français par la rupture, ce qui rendra une importation de la spécialité impossible.

- **Les conditions de sa substitution par une alternative disponible :** Selon la spécialité impactée par la rupture, une substitution n'est pas forcément facile à mettre en œuvre. En effet, si le dosage ou la forme pharmaceutique de l'alternative thérapeutique identifiée ne sont pas identiques à ceux de la spécialité manquante, un changement de posologie peut être nécessaire, ainsi qu'un entretien avec le patient afin de garantir une bonne observance du traitement. De plus, dans certains cas la substitution ne peut être réalisée qu'après une consultation chez un spécialiste et/ou après la réalisation de divers examens complémentaires. Pour finir, la substitution peut également dépendre de l'état général du patient.

2.2.3.2.2. Éléments de fragilité identifiés lors de l'analyse de risque

Toutes les étapes de la « supply chain », à partir de la fabrication jusqu'à la distribution sur le marché, vont être revues, afin d'identifier les risques associés. L'objectif de la seconde partie est de lister les éléments de fragilité identifiés lors de cette analyse de risque.

Tous ces éléments vont venir justifier la mise en place des mesures proposées dans les parties C et D.

- **Approvisionnement (tous les composants critiques) :** L'entreprise va indiquer si l'approvisionnement en MPUP se fait grâce à plusieurs sites de production ou grâce à un site unique (« mono-sourcing »), et si ces sites sont des sites européens ou non. Certes, l'approvisionnement en matières premières est un élément central, mais il ne faut pas oublier de vérifier l'approvisionnement de tous les composants qui entrent dans la formulation du médicament comme par exemple les excipients, les solvants ou les éléments du conditionnement.
- **Étapes critiques de la fabrication / Points de fragilité / Sous-traitance :** La fabrication suit la même logique que l'approvisionnement, l'entreprise va ici aussi indiquer si la fabrication se fait sur plusieurs sites de production ou sur un site unique, et si ces sites sont des sites européens ou non. Il est important de préciser si le site de production appartient à l'entreprise ou s'il s'agit d'un site tiers.
Faire une analyse sur l'historique des ruptures liés à la fabrication ou au conditionnement de la spécialité peut être une méthodologie intéressante afin d'identifier les étapes critiques de la fabrication ainsi que les points de fragilité.
- **Fragmentation de la chaîne de fabrication / Logistique :** L'entreprise va indiquer si les étapes de fabrication, de conditionnement, de contrôle et de libération sont effectuées sur un même site ou si ces étapes sont fragmentées sur plusieurs sites. Il peut également citer les problèmes de logistique rencontrés, notamment en cas de chaîne de fabrication fragmentée.

- **Éléments de marché / Variabilité / Saisonnalité / Volumes** : L'entreprise pourra indiquer si les ventes sont stables tout au long de l'année ou si des pics de vente sont observés. Par exemple, certains vaccins ou antibiotiques seront plus utilisés en hiver qu'en été.

Cette partie devra inclure des conclusions formalisées sur les risques identifiés et le risque résiduel acceptable.

Mesures en place visant à prévenir et gérer les ruptures de stock et limiter l'impact des tensions voire des ruptures de stock

- **Surveillance et prévention**

Cette partie va décrire la politique de gestion des stocks appliquée par l'entreprise au MITM concerné par la mise en place du PGP.

Pour cela, les notions suivantes sont à définir :

- **Niveau de stock** : Le niveau de stock est exprimé en quantité de stock (N unités). Il s'agit d'une valeur exacte, objective, mais elle ne donne aucune indication sur la durée de consommation disponible correspondante.
- **Couverture de stock** : La couverture de stock est un indicateur mesurant, en fonction des sorties quotidiennes, le nombre de jours de consommation auxquels le stock peut faire face ; c'est une durée dont la valeur est estimée, puisqu'elle est établie par calcul en fonction de la consommation moyenne observée. Elle peut être exprimée en nombre de jours ou en nombre de mois. Il ne s'agit pas d'une valeur exacte, puisqu'elle est établie par calcul. En revanche, elle donne une idée de durée qui est utile pour faire des projections.
- **Stock de sécurité** : Le stock de sécurité est la quantité de stock prévue pour se protéger contre les fluctuations de la demande ou des approvisionnements. On peut l'exprimer

en quantité et / ou en jours de couverture. Si tous les processus fonctionnent bien et qu'il n'y a pas d'aléa, le produit est réapprovisionné au moment même où son niveau de stock atteint le stock de sécurité.

Celui-ci est propre à chaque médicament en fonction de nombreux paramètres : temps de cycle, quantité minimale de commande, fiabilité de la « supply-chain » (niveau de risque concernant les aléas), importance du produit / impact potentiel d'une rupture... Dans le processus de gestion des stocks, le fait d'utiliser de façon ponctuelle une partie du stock de sécurité pour satisfaire une demande imprévue ou en raison d'un retard ponctuel d'approvisionnement peut être considéré comme normal jusqu'à un certain point, à savoir, si ce recours reste dans les limites maîtrisées. La politique de gestion des stocks peut prévoir la définition d'une fréquence acceptable d'utilisation du stock de sécurité, au-delà de laquelle le dépassement de cette fréquence est un signal pouvant indiquer qu'il n'y a pas suffisamment de stock. Au contraire, une baisse de cette fréquence peut signaler que le niveau de stock pourrait être revu à la baisse sans générer de risque sur la disponibilité du produit.

- **Seuils d'alerte :** Le recours ponctuel au seuil de sécurité faisant partie du fonctionnement normal du processus de gestion des stocks, il est nécessaire de fixer un seuil d'alerte, naturellement inférieur au niveau de stock de sécurité à partir duquel on considère que le risque potentiel de rupture nécessite une attention voire des actions particulières (information du pharmacien responsable, investigation des causes de la situation, déclaration à l'ANSM...).

Exemple pour un produit avec un stock de sécurité de 2 mois : fixer un seuil d'alerte en interne à 1 mois permet de gérer les fluctuations « normales » sans déclencher d'alerte et de se mettre en alerte lorsque le risque de rupture atteint un niveau considéré comme inacceptable nécessitant donc des actions de maîtrise du risque. Il est sans doute plus parlant d'exprimer ces valeurs en durée de couverture de stock plutôt qu'en quantité.

Les PGP peuvent prévoir un tel seuil d'alerte par produit, voire une quantité minimum à bloquer en vue d'un contingentement éventuel dès lors que le seuil d'alerte est atteint.

- **Stock à isoler pour les dépannages d'urgence** : Il s'agit du stock réservé pour couvrir les commandes de dépannage d'urgence lorsqu'une rupture de stock est effective. Ce stock est à définir au cas par cas, en fonction de la durée prévue de la rupture.

L'entreprise doit également renseigner les mesures à mettre en place, en cas de risque de rupture pressenti, en termes de chaîne d'alerte, de communication interne (y compris avec la maison-mère) et externe.

La communication interne est propre à chaque entreprise mais généralement, le service logistique informe tous les autres services régulièrement des ruptures en cours ou à venir afin que les actions préventives et correctives puissent être mises en place.

La communication externe comprend : l'information à l'ANSM via la fiche de déclaration des risques de rupture ou des ruptures de stock, l'information des professionnels de santé via une lettre d'information rédigée en concertation avec l'ANSM, et l'information aux clients qui se fait grâce au service clients ou au centre d'appels d'urgence mis en place, ainsi qu'au DP-Ruptures.

Pour finir, l'entreprise va indiquer si elle a la possibilité de faire appel à un site de production alternatif (« back-up ») de matière première et / ou de produit fini pour sécuriser la chaîne d'approvisionnement.

Toutefois, cette solution peut ne pas être envisageable si les difficultés d'approvisionnement résultent de problèmes liés à la matière première (défaut de qualité, problèmes d'approvisionnement).

Et, si l'entreprise n'a pas de solution de site « back-up », il est à noter que l'enregistrement d'un site de production alternatif n'est pas une mesure envisageable à court terme.

- **Actions pouvant être mises en œuvre pour prévenir ou pallier la rupture d'approvisionnement**

Certaines mesures doivent être prévues avec l'aide du dépositaire et doivent pouvoir être activées rapidement si nécessaire.

Une limitation du nombre d'unités distribuées peut permettre à l'entreprise de maîtriser les sorties en fonction des stocks disponibles, des livraisons attendues et des besoins, et ainsi d'éviter ou de retarder une situation de rupture.

Les différentes actions qu'il est possible de mettre en place sont :

- **Le contingentement quantitatif** : Il permet de limiter le nombre d'unités distribuées en répondant partiellement aux commandes des clients. Ainsi, un seuil de commande, c'est-à-dire un nombre d'unités maximal autorisées par commande, va être défini ou des dotations pour les grossistes-répartiteurs vont être mises en place. Ces dernières sont établies selon les données habituelles des commandes des différents grossistes-répartiteurs.
Ce type de contingentement doit pouvoir être défini au cas par cas, selon le type de client, et être modifié dès que nécessaire.
- **La restriction de l'usage (= contingentement qualitatif)** : Il permet de limiter le nombre d'unités distribuées grâce à une restriction de l'usage du médicament. Il peut s'agir d'une restriction à certaines indications ou populations.
- **La remobilisation des stocks** : L'entreprise peut également effectuer une remobilisation des stocks de produits disponibles, tels que les stocks d'autres formes ou d'autres dosages de l'entreprise, les stocks disponibles à l'étranger, au sein d'une filiale par exemple, les stocks distribués au sein des hôpitaux, des grossistes-répartiteurs ou à l'export, pour mieux les répartir selon les besoins.

En complément de ces actions, l'entreprise doit également indiquer les mesures de communication complémentaires à la déclaration de l'ANSM qu'elle prévoit, comme la mise en place d'un numéro vert, un mailing ou la diffusion d'un document de questions/réponses. Elle doit également identifier les cibles pertinentes spécifiques au médicament : les professionnels de santé, les associations de patients ou les sociétés savantes.

Pour finir, elle va proposer les mesures palliatives envisagées si la rupture devient effective :

- **Dépannage d'urgence** : L'entreprise doit pouvoir répondre à toute demande urgente d'une pharmacie d'officine ou d'une PUI. Pour se faire, le stock isolé va être utilisé et un circuit particulier pour ces commandes spéciales va être défini et mis en place.
- **Mise en œuvre d'alternatives thérapeutiques disponibles en France** : L'entreprise va devoir solliciter d'autres titulaires d'AMM pour qu'ils augmentent leur capacité de production afin de pallier la rupture en cours.
- **Réallocation du produit identique commercialisé à l'étranger** : Une spécialité identique peut être commercialisée à l'étranger, au sein d'une filiale de l'entreprise par exemple. Les produits destinés à d'autres marchés peuvent être réalloués au marché français. Un contre-étiquetage en français est à envisager dans ce cas.
- **Alternatives thérapeutiques à l'étranger pouvant être importées** : L'importation d'une spécialité bénéficiant d'une AMM à l'étranger mais pas en France n'est envisageable qu'en l'absence d'alternatives bénéficiant d'une AMM en France. Cette mesure exceptionnelle peut être mise en place par l'entreprise, en accord avec l'ANSM. Dans ce cas, un contre-étiquetage en français est aussi à envisager.

2.2.3.2.3. Mesures envisagées à moyen terme

Cette dernière partie peut être renseignée si les mesures actuelles sont jugées insuffisantes par l'entreprise.

En effet, en cas de rupture de longue durée, le laboratoire peut être amené à rechercher de nouveaux fournisseurs de MPUP ou de nouveaux sites de fabrication pour le produit fini, afin de les enregistrer comme sites alternatifs (« back-up »).

L'enregistrement d'un nouveau fabricant de substance active ou de produit fini entraîne une modification de l'AMM du produit. L'entreprise va donc devoir constituer un dossier de variation et le soumettre à l'ANSM pour approbation.

Afin de constituer le dossier de variation qui sera soumis à l'ANSM, les contraintes propres à la production peuvent retarder le dépôt (qualification et validation des équipements, production de lots de validation, études de stabilité ...).

L'évaluation d'une demande de modification peut prendre quelques semaines voire quelques mois, notamment lorsque le dossier de variation soulève des demandes d'informations complémentaires de l'ANSM qui peuvent se révéler bloquantes.

2.3. La nécessité d'aller plus loin

Malgré l'évolution du dispositif législatif en 2016 destiné à renforcer les obligations de prévention et de suivi des tensions d'approvisionnement sur une partie des médicaments, le nombre de signalements à l'ANSM de rupture ou de risques de rupture des MITM par les entreprises pharmaceutiques, est passé de 400 par an entre 2014 et 2016 à 538 en 2017 pour atteindre le chiffre de 1 440 en 2019⁽²⁾.

La mise en place de cet arsenal juridique renforcé n'a pas suffisamment permis de pallier les ruptures de stock de médicaments.

Constatant l'augmentation des pénuries de médicaments et de vaccins en France, un groupe de parlementaire du Sénat (Les Indépendants - République et Territoires) a souhaité la création d'une mission d'information sénatoriale en juin 2018 sur ce sujet afin d'identifier les raisons de ces pénuries et de formuler des propositions permettant de prévenir et mieux gérer ces situations⁽³⁷⁾.

Le rapport d'information n°737 de Jean-Pierre Decool sur la pénurie de médicaments et de vaccins a été rendu public le 02 octobre 2018.

Cette mission a formulé un certain nombre de propositions qui ont constitué une base de travail à la concertation approfondie que le Leem a mené afin d'établir son plan d'actions publié en février 2019.

Certaines propositions⁽³⁸⁾ ont été utilement considérées par le Leem telles que :

- La relocalisation en Europe de la production de certaines matières premières stratégiques,
- Le développement des capacités de production européennes par des politiques incitatives,
- L'amélioration de la constitution des stocks de médicaments les plus importants, ainsi que le développement de conditionnements multi-pays pour faciliter la circulation intra-européenne des produits,
- L'amélioration des mécanismes d'achat hospitaliers et la révision des prix inférieurs aux coûts de production de certains médicaments,
- L'harmonisation de certaines règles européennes (comme, par exemple, les calendriers vaccinaux),
- L'amélioration des capacités d'anticipation des ruptures par la mise en place d'un outil d'information partagé et le renforcement du dialogue précoce entre les acteurs.

2.3.1. Le plan d'actions des entreprises du médicament (février 2019)

Le Leem a décidé, dans la lignée des recommandations du rapport d'information de Jean-Pierre Decool, de proposer un plan d'actions pour réduire les ruptures d'approvisionnement des médicaments les plus indispensables pour les patients. Ce plan d'actions⁽³⁾, présenté le 19 février 2019, vise à impliquer tous les acteurs de la chaîne du médicament autour d'un objectif de santé publique commun : mettre à la disposition des patients leurs traitements dans les meilleurs délais.

Le Leem a entrepris une démarche globale visant à entraîner une réduction des ruptures de stock et d'approvisionnement des médicaments les plus indispensables, au bénéfice du patient. Cette démarche a conduit à définir un plan d'actions comportant des mesures à court, moyen ou long terme, de portée nationale ou européenne.

Ce plan est composé de 6 axes qui vont, à la fois viser à réduire ou à circonscrire le nombre de médicaments pour lesquels la sécurisation doit être renforcée (axe 1), mais aussi à prendre en considération les éléments économiques de la chaîne pharmaceutique (axe 2) et les éléments industriels de relocalisation d'un certain nombre de sites ou le maintien de la localisation de la production d'autres sites (axe 3). Ce plan d'actions vise aussi à renforcer l'information qui est faite auprès des patients et des professionnels de santé concernés lorsqu'il y a une tension ou une rupture (axe 4). Et enfin, à mieux définir, ou à mieux encadrer, la chaîne de distribution du médicament, en aval de la production du médicament (axe 5). Pour finir, ce plan d'actions appelle à ce qu'il y ait un pilotage ministériel, fort et engagé, aussi bien sur le plan national qu'au niveau européen (axe 6).

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

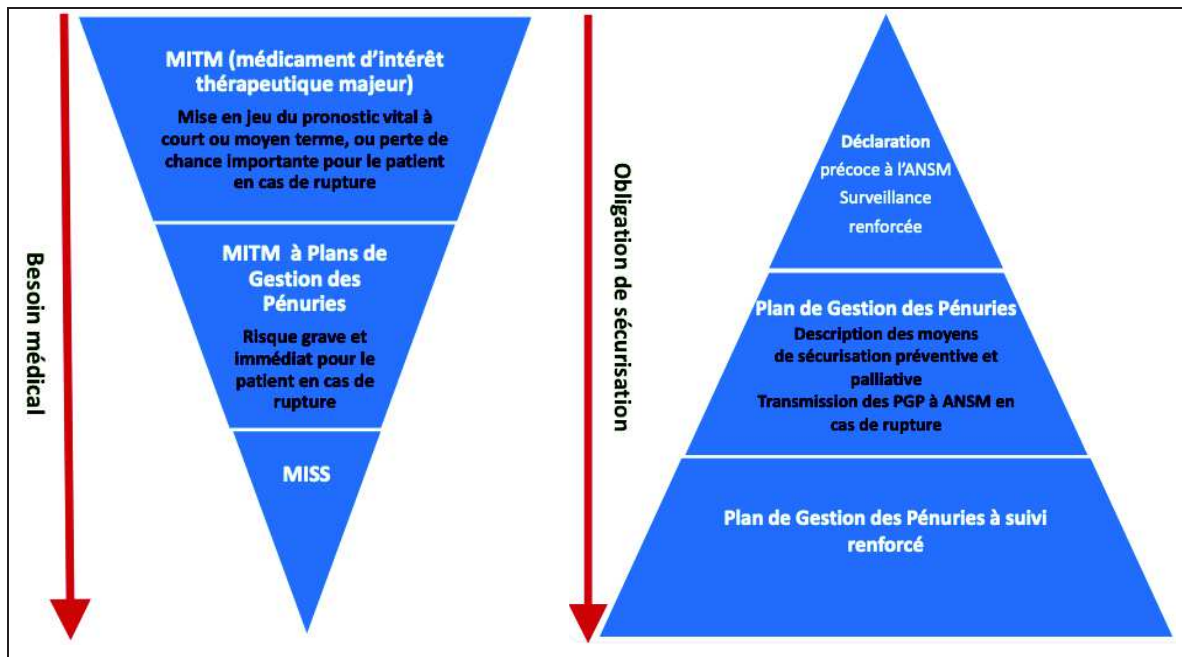


Figure 9 - Obligations de sécurisation renforcées pour les médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS) - Leem

Source : Plan d'actions du Leem sur les ruptures de stock et d'approvisionnement du médicament (circulaire n°51365 du 15 février 2019)

Le Leem propose de définir un nouvel ensemble de médicaments, les **médicaments d'intérêt sanitaire et stratégique (MISS)**, dont la liste est établie au regard de critères précis en termes de besoin médical et de risque patient en cas de rupture, assortis de critères portant sur la capacité du médicament à approvisionner le marché français.

Cette liste serait plus resserrée que celle des MITM qui englobe actuellement près de la moitié des médicaments⁽³⁾.

Les MISS constituent les médicaments pour lesquels une pénurie entraîne un risque vital et immédiat pour des patients souffrant d'une pathologie grave et sans alternative thérapeutique.

Pour ces médicaments indispensables et irremplaçables comme les anticancéreux et les antibiotiques, le Leem préconise la mise en place de **PGP renforcés** qui pourraient prévoir notamment l'obligation d'un stock de sécurité mis à disposition en Europe avec répartition des quantités disponibles en fonction des parts de marché. Il envisage également un partage plus précoce des informations sur le suivi des stocks sous l'égide des autorités de santé, une identification systématique des fournisseurs tout au long de la chaîne de production, en particulier pour les substances actives et des protocoles de remplacement identifiés avec la contribution des sociétés savantes.

Axe 2 : Revoir les mécanismes d'appels d'offres hospitaliers pour les MISS et les conditions économiques d'exploitation en ville

Les industriels préconisent le remplacement des appels d'offres mono-attributaires menés par les hôpitaux, problématiques en cas de rupture de stock, par un mécanisme multi-attributaire pour les MISS, avec un encouragement aux appels d'offres régionaux. Ces procédures préciseraient les volumes à fournir par chacun des fournisseurs, associés à une meilleure visibilité sur les calendriers de livraisons.

Pour la ville, le Leem souhaite une révision des tarifs des médicaments dont le prix est trop bas. Sont concernés, des médicaments anciens dont le prix a baissé au fil des années et pour lesquels les fabricants connaissent des tensions économiques face à la hausse des prix des matières premières et du coût des outils de production. Une révision d'autant plus nécessaire que des prix trop bas par rapport aux pays voisins incitent aux exportations parallèles qui favorisent le risque de pénurie.

Axe 3 : Favoriser la localisation en Europe des sites de production des matières premières actives et des MISS

Aujourd'hui, 80 % des principes actifs sont fabriqués hors Europe, contre 20 % il y a 30 ans. Afin d'assurer l'indépendance sanitaire européenne, les entreprises pharmaceutiques

devraient commencer par établir une cartographie des sites de production des matières premières et des MISS pour identifier les sites ou lignes de production dont l'implantation ou le maintien en Europe sont stratégiques. Le directeur général du Leem, Philippe Lamoureux, a décrit trois étapes pour se faire « *sécuriser l'existant pour éviter la poursuite de la délocalisation, améliorer les capacités de production et rapatrier certaines productions de matières premières et de MISS en Europe par des mécanismes incitatifs* ».

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

Pour renforcer le travail d'anticipation, le Leem souligne l'importance de l'échange précoce d'informations entre les pharmaciens responsables, sous l'égide de l'ANSM, dans le cadre d'une cellule de pilotage. Le Leem aimerait qu'une base d'informations centralise la répartition, l'état et les plans d'approvisionnement des stocks de MISS, renseignée par tous les acteurs de la chaîne. Globalement il souhaite améliorer les messages d'alerte à tous les acteurs, en particulier les médecins qui sont trop souvent informés des pénuries par leurs patients.

Axe 5 : Adapter l'encadrement de la distribution en cas de tension ou rupture d'approvisionnement

Le Leem propose d'impliquer les grossistes-répartiteurs dans un système d'informations partagées pour optimiser la gestion des commandes et la répartition des produits sur le territoire. Le syndicat imagine également un ensemble de mesures pour limiter le risque d'exportation parallèle, par exemple par des audits de l'ANSM sur la base des données de sérialisation. Élogieux sur le DP-Rupture mis en place à l'officine, les industriels plébiscitent les optimisations envisagées par l'Ordre des Pharmaciens (affiliation des PUI, information en temps réel des grossistes-répartiteurs, demande automatique de dépannage au laboratoire, indicateurs et seuil d'alerte par produit et région pour chaque exploitant).

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

Compte-tenu du caractère stratégique de la disponibilité des médicaments pour la santé publique, le Leem préconise un pilotage à la hauteur de l'enjeu, donc au plus haut niveau de l'État, avec l'implication des ministères de la Santé et de l'Économie. Au niveau européen, le Leem espère une harmonisation des pratiques à tous les niveaux, que ce soit en termes de conditionnements primaires pour favoriser le développement de conditionnements multi-pays, de gestion des ruptures de stock, et même de calendrier vaccinal (23 calendriers de vaccination différents au sein de l'UE).

2.3.2. Feuille de route 2019-2022 : lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France (juillet 2019)

Le ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, a présenté le 08 juillet 2019 son plan⁽³⁹⁾ pour « lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France » au Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP). Le but de cette feuille de route est de promouvoir la transparence et la qualité de l'information, d'agir sur l'ensemble du circuit du médicament pour prévenir plus efficacement les pénuries de médicaments et de mieux coordonner l'action, tant au niveau national qu'au niveau européen.

Cette feuille de route 2019-2022 contre les pénuries de médicaments se compose de 4 axes pour mieux prévenir, gérer et informer les patients et les professionnels de santé :

- Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient ;
- Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament ;
- Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments ;
- Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale.

Même si les grandes orientations présentées par Agnès Buzyn ne sont qu'un point de départ et doivent être enrichies par les acteurs de la chaîne du médicament, elles placent clairement le pharmacien au centre de la problématique. Elles s'appuient sur un meilleur partage de l'information et une meilleure gestion du circuit du médicament, du laboratoire jusqu'à la pharmacie.

1) Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs : du professionnel de santé au patient

Le premier axe concerne la transparence, le partage et la qualité des données relatives aux stocks et aux flux de médicaments. Le ministère souhaite notamment élargir l'utilisation de la plateforme DP-Ruptures, développée par l'Ordre des Pharmaciens, à tous les acteurs de la chaîne de distribution incluant les grossistes-répartiteurs et les dépositaires, en 2020.

Parmi les actions proposées pour améliorer la communication figure aussi la mise en place début 2021 d'une cellule de coordination de l'information sur la disponibilité des médicaments, gérée par les instances représentatives des fabricants et exploitants de médicaments (le Leem et le Gemme (GEnérique, Même MEDicament)). Une expertise sera également engagée sur l'opportunité pour les représentants des patients de développer un outil partagé, tel qu'une application mobile, pour signaler les indisponibilités de médicament.

D'ici fin 2019, le site internet de l'ANSM doit être refondu pour être plus accessible au grand public. L'agence sera par ailleurs tenue d'élaborer un bilan annuel pondéré des tensions d'approvisionnement à partir de 2020.

2) Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament

Le deuxième axe concerne la mise en place de nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit de médicament. Afin de renforcer les moyens d'actions des

pharmaciens, la mesure inscrite dans la dernière loi de santé « Ma Santé 2022 » prévoit, qu'en cas de rupture de stock d'un MITM et sur recommandation de l'ANSM, d'autoriser le remplacement par le pharmacien d'officine d'un médicament prescrit par un autre médicament, sans consultation préalable du prescripteur. Ce qui a pour but de simplifier le parcours du patient et lui permettre de disposer rapidement de son traitement.

La feuille de route prévoit également de poursuivre le travail préfigurateur du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) sur les anticancéreux à fort risque de pénuries, qui a permis d'établir dans un premier temps une liste des médicaments anticancéreux anciens jugés indispensables. La seconde étape consistera à développer des solutions visant à sécuriser l'approvisionnement de ces médicaments à fort risque de pénuries. Les paramètres liés à la production de matières premières et de médicaments seront pris en compte pour élaborer une cartographie des sites de production. Cela inclura une réflexion sur les procédures d'achats hospitaliers.

Les PGP doivent également impliquer davantage les patients et leurs représentants. Une évolution de textes pourrait être envisagée pour renforcer les PGP pour les médicaments ou classes thérapeutiques très touchés par les pénuries.

Le plan prévoit également d'adapter les procédures d'achat pour sécuriser l'approvisionnement des médicaments en établissements de santé. Afin de réduire les pénuries en établissement de santé, les sources d'approvisionnement doivent être diversifiées en adaptant les modalités d'achat et la logistique.

Le ministère souhaite par ailleurs renforcer les contrôles des « short-liners », ces grossistes-répartiteurs qui respectent partiellement leurs obligations de service public.

3) Renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments

Le troisième axe vise à renforcer la coordination nationale et la coopération européenne pour mieux prévenir les pénuries de médicaments. Le renouvellement de l'attractivité financière de la France et du territoire européen est l'enjeu à long terme pour la réduction du nombre de pénuries. Le ministère veut encourager au maintien voire à la relocalisation des fabricants de matières premières et de médicaments.

Parmi les actions proposées figure le renforcement de la capacité de régulation de l'ANSM, par exemple par de nouvelles sanctions financières, pour anticiper et lutter contre les pénuries. L'ANSM doit pouvoir contraindre les laboratoires à prendre toutes les mesures nécessaires pour réduire et gérer les risques de tension d'approvisionnement. Ces mesures concerneront notamment le contingentement, la constitution de stocks et l'importation de spécialités alternatives dès lors que ces laboratoires ne sont pas en capacité de répondre à leur obligation d'approvisionnement continu et approprié du marché français.

Il faut également mieux prendre en compte le prix de revient industriel pour certains médicaments anciens indispensables et sans alternatives, notamment les médicaments sous forme injectable qui ont un coût de production qui augmente mécaniquement en raison de l'accroissement des normes exigées depuis ces quinze dernières années. Il faut aussi expertiser la mise en place d'une solution publique pour organiser des approvisionnements en cas de pénurie aggravée.

Au niveau européen, la feuille de route indique qu'il faut œuvrer à une harmonisation des pratiques réglementaires. Dans ce domaine, la France qui est l'un des seuls pays européens à définir réglementairement les notions de ruptures et de médicaments essentiels, peut être force de proposition, au sein notamment de la task force mise en œuvre par European medicine agency (EMA) et du groupe de travail SPOC System (pour single point of contact).

Pour encourager à la relocalisation des fabricants de médicaments, le ministère propose que soient mises en place des mesures d'incitations financières et fiscales pour améliorer

l'attractivité financière de la France et du territoire européen. Par ailleurs, il sera conduit une expertise sur la possibilité de mettre en place des établissements pharmaceutiques publics européens capables de produire certains médicaments.

4) Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale

L'ensemble des mesures de cette feuille de route et leurs enrichissements futurs seront placés sous la houlette d'une nouvelle gouvernance au niveau national, via un Comité de pilotage (COFIL). Il sera présidé par la Direction générale de la santé (DGS) et associera l'ensemble des acteurs concernés par les pénuries de médicaments, soit :

- les administrations du ministère chargé de la santé : la DGS, la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), la Direction de la sécurité sociale (DSS) et le projet national anti-biorésistance ;
- les agences sanitaires et autorités publiques indépendantes : l'ANSM, l'Institut national du cancer (Inca), la Haute autorité de santé (HAS) ;
- les associations de patients ;
- les représentants des industriels et des distributeurs : le Leem, l'association Gemme, la Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRFP) et la Fédération nationale des dépositaires pharmaceutiques (FNDP) LOG Santé ;
- les représentants des professionnels de santé : le CNOP et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM), les sociétés savantes, les syndicats de pharmaciens d'officine et hospitaliers, les acheteurs ;
- et les deux autres ministères impliqués : celui de l'Économie et des Finances et celui de la Défense.

Le comité sera chargé de la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments et de l'évaluation de la feuille de route. A compter de septembre 2019, une cellule stratégique interministérielle, appelée « task force », formée par les membres du COFIL concernés par la problématique en cause, pourra se réunir ponctuellement afin de concerter les décisions stratégiques entre les différents ministères concernés.

L'ANSM en charge de la gestion au quotidien des ruptures de stock des MITM, prendra au sein de cette gouvernance nationale une place toute particulière, en tant que chef de file des actions de prévention des pénuries de MITM. Cette mission est précisée dans le cadre de son contrat d'objectifs et de performance (COP) pour 2019-2023.

Cette nouvelle gouvernance est le quatrième et dernier axe du plan.


2.3.3. Loi de Financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020

Le 19 septembre 2019, le Premier ministre, Édouard Philippe, accompagné d'Agnès Buzyn, a reçu le Leem afin d'évoquer la question des difficultés d'approvisionnement du marché français⁽⁴⁰⁾.

Afin d'améliorer la situation rapidement et d'accélérer la mise en œuvre des actions mentionnées dans la feuille de route 2019 - 2022, le Gouvernement a annoncé l'introduction de mesures de prévision et de gestion des pénuries de médicaments dans le PLFSS pour 2020.

Etudions maintenant, de façon chronologique⁽⁴¹⁾, les différentes étapes depuis le dépôt du PLFSS pour 2020 à l'Assemblée Nationale le 9 octobre 2019 jusqu'à la promulgation de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020 par le Président de la République le 24 décembre 2019.

2.3.3.1. *Les mesures de prévention et de gestion des pénuries de médicaments envisagées dans le PLFSS pour 2020*

1 ^{ère} lecture
Assemblée nationale

09/10/19

Le texte n°2296 correspondant au PLFSS pour 2020 d'Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé et de Gérald Darmanin, ministre de l'Action et des comptes publics, a été déposé à l'Assemblée nationale le 9 octobre 2019⁽⁴²⁾.

L'article 34 du PLFSS pour 2020 envisage plusieurs mesures destinées à renforcer la régulation du phénomène des ruptures de stock de médicaments essentiels, principalement articulées autour de la responsabilité des entreprises pharmaceutiques exploitant.

Le I de l'article 34 du PLFSS complète les obligations imposées aux laboratoires afin de prévenir les ruptures de stock.

Le 1° du I instaure une obligation de constitution par les laboratoires d'un stock de sécurité couvrant une durée maximale de quatre mois pour tous les médicaments.

En effet, le 1° du I ajoute un nouvel alinéa à l'article L. 5121-29 du CSP, relatif à l'obligation des titulaires d'AMM et des entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments d'assurer un approvisionnement approprié et continu du marché national. Ce nouvel alinéa prévoit pour ces derniers une obligation de constitution d'un stock de sécurité destiné au marché national, pour tous les médicaments, qu'il s'agisse d'un MITM ou pas. Par exemple, certains médicaments spécifiques comme les pilules contraceptives ou certains solutés majeurs seront également concernés par cette mesure. La taille de ce stock dépendra « *de la classe thérapeutique* » du médicament et sera constitué « *dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État* ». Il ne pourra « *excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants.* » « *Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité devront être tenues à la disposition de l'ANSM, et devront lui être transmises à tout moment à sa demande* ».

Il est prévu que cette obligation entre en vigueur avant le 30 juin 2020 (V de l'article 34 du PLFSS pour 2020).

Le 2° du I renforce l'obligation des laboratoires d'informer l'ANSM en cas de rupture ou de risque de rupture.

En effet, le 2° du I modifie l'article L. 5121-32 du CSP, relatif à l'obligation des laboratoires d'informer l'ANSM en cas de rupture ou de risque de rupture d'un MITM afin d'étendre le champ des laboratoires concernés par cette obligation aux titulaires d'AMM d'un MITM commercialisé sur le marché national. Avant, seules les entreprises pharmaceutiques exploitant des MITM étaient concernées.

Cette précision permet de tenir compte du fait que certains laboratoires titulaires d'une AMM n'exploitent pas la spécialité correspondante sur le marché national, l'exploitation pouvant être déléguée à d'autres sociétés. Le champ des entreprises auxquelles il incombe d'informer l'ANSM d'une rupture ou d'un risque de rupture ne sera donc plus limité aux seules entreprises pharmaceutiques exploitant un MITM sur le marché national. Un certain nombre d'informations susceptibles d'avoir un impact sur l'approvisionnement du marché national ne sont en effet bien souvent détenues que par les entreprises titulaires d'une AMM.

La modification de l'article L. 5121-32 du CSP permet également de préciser que l'ANSM doit être informée de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock relatif à un MITM « *dès que [les titulaires de l'AMM ou les entreprises pharmaceutiques exploitant] en ont connaissance* », il est également précisé que cette information devra désormais se faire « *selon un modèle-type défini* ».

L'obligation d'information étant étendue aux titulaires d'AMM d'un MITM commercialisé sur le marché national, il en découle pour eux une obligation de mise en place de solutions alternatives en cas de rupture de stock et de mise en œuvre des mesures prévues dans leurs PGP. Ils doivent également prendre « *les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé* » et « *les mesures permettant l'information des patients* ».

Le 3° du I instaure une obligation d'importation à la charge de l'entreprise défaillante.

En effet, le 3° du I procède à la réécriture de l'article L. 5121-33 du CSP. Avant sa réécriture, cet article prévoit que *« les officines de pharmacie peuvent dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'ANSM pour pallier une rupture d'un MITM sur décision du directeur général de l'agence, publiée sur son site internet. »*

La modification de cet article par l'ajout d'un paragraphe permet au directeur général de l'agence, hors cas de force majeure et après mise en œuvre d'une procédure contradictoire, d'obliger l'entreprise pharmaceutique défaillante à importer toute alternative médicamenteuse. Cette nouvelle obligation ne s'applique à l'entreprise pharmaceutique exploitante que si le médicament en question est un *« MITM pour lequel la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou est un vaccin »* et que les *« alternatives médicamenteuses éventuellement disponibles sur le territoire national »* et *« les mesures communiquées par l'entreprise n'ont pas permis de couvrir les besoins nationaux »*. Cette obligation est limitée dans le temps à *« la durée de la rupture »* et à la *« proportion de la part [du médicament défaillant] dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock »*.

Ce paragraphe prévoit également que l'entreprise défaillante devra prendre en charge le coût de l'importation mais qu'elle versera à l'assurance maladie la différence entre le coût de la prise en charge de l'alternative importée et celui qui aurait résulté de la prise en charge du médicament initial pendant la durée de la rupture, *« dans la limite de la part [du médicament défaillant] dans la couverture des besoins au cours des six derniers mois précédant la rupture de stock »*.

Le III de l'article 34 du PLFSS détaille l'ensemble des sanctions financières qui pourront être prononcées par l'ANSM à l'encontre des laboratoires ne respectant pas leurs obligations légales en matière d'approvisionnement approprié et continu du marché national.

Le 1° du III vient abroger les 1° et 2° de l'article L.5423-8 du CSP qui formaient jusqu'ici le système de sanctions financières applicable en matière de rupture de stock ou d'approvisionnement. Les manquements soumis à sanction financière étaient :

- pour une entreprise le fait « *de ne pas informer immédiatement l'ANSM de toute action engagée pour suspendre la commercialisation [d'un médicament], le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé ou de ne pas indiquer la raison de cette action* » ;

- pour une entreprise le fait « *de ne pas respecter l'obligation d'information de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture qui lui incombe, ou de ne pas respecter son obligation de mettre en place des solutions alternatives ou des mesures prévues par les PGP et des mesures d'accompagnement des professionnels de santé et des patients* ».

Le 2° du III vient créer un nouvel article L. 5423-9 au sein du CSP qui est entièrement consacré aux manquements soumis à sanction financière concernant les obligations des industriels en matière de prévention et de gestion des ruptures de stock.

Les 1° et 2° de l'article L. 5423-8 abrogés par le 1° du III sont repris aux 2° à 4° du nouvel article L. 5423-9.

Selon ce nouvel article, les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament ne respectant pas les obligations prévues par le CSP seront passibles d'une sanction financière :

- s'ils ne constituent pas les stocks de sécurité destinés au marché national (1° de l'article L.5423-9),
- s'ils prennent la décision de suspendre ou de cesser la commercialisation d'un MITM pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français, ou si, ayant connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation, n'en informent pas au moins un an avant la date envisagée ou prévisible l'ANSM (2° de l'article L.5423-9),

- s'ils cessent la commercialisation d'un MITM pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français, avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin (3° de l'article L.5423-9),
- s'ils n'informent pas immédiatement l'ANSM lorsqu'elle doit suspendre la commercialisation d'un médicament en cas d'urgence ou pour retirer un lot déterminé (4° de l'article L.5423-9).

Le 5° de l'article L.5423-9 prévoit que des sanctions pourront également être prononcées à l'encontre d'un titulaire d'AMM ou une entreprise pharmaceutique exploitant un MITM dont l'indisponibilité présente un risque grave et immédiat pour les patients, ou un vaccin, ne respectant pas les obligations prévues à l'article L. 5121-31 du CSP et donc :

- s'ils ne respectent pas l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un PGP pour les médicaments et vaccins concernés (a),
- s'ils ne déclarent pas à l'ANSM la liste des médicaments pour lesquels ils ont élaborés ce PGP (b),
- s'ils ne prévoient pas dans le PGP des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock (c),
- s'ils ne procèdent pas à l'importation d'une alternative au médicament en rupture exigée par l'ANSM (d).

Le 6° de l'article L.5423-9 prévoit que des sanctions pourront également être prononcées à l'encontre d'un titulaire d'AMM ou une entreprise pharmaceutique exploitant un MITM dont l'indisponibilité présente un risque grave et immédiat pour les patients, ou un vaccin, ne respectant pas les obligations prévues à l'article L. 5111-4 du CSP et donc :

- s'ils n'informent pas dès qu'ils en ont connaissance l'ANSM de toute rupture ou risque de rupture de stock (a),
- s'ils ne mettent pas en œuvre les mesures prévues dans le PGP (b),
- s'ils ne mettent pas en œuvre les mesures d'accompagnement des professionnels de santé et des patients (c).

Par ailleurs, le 1° et 3° du IV de l'article 34 du PLFSS précise les limites dans lesquelles doivent s'inscrire les sanctions prononcées par l'ANSM à l'encontre d'une entreprise qui méconnaîtrait

ses obligations en matière d'approvisionnement. Cette limite est fixée « à 30 % du chiffre d'affaires réalisé lors du dernier exercice clos pour le produit concerné, dans la limite d'un million d'euros, pour une personne morale ».

Le 2° du IV prévoit également la possibilité pour l'ANSM, d'assortir ces sanctions financières à l'encontre des entreprises pharmaceutiques « d'une astreinte journalière pour chaque jour de rupture d'approvisionnement constaté qui ne peut être supérieure à 30 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré ».

A titre d'exemple, MSD France (groupe Merck & Co) a reçu fin décembre 2018 une amende de 348 623 euros pour ne pas avoir établi à temps de plan de gestion pour l'antiparkinsonien Sinemet® (lévodopa + carbidopa). Le montant de la sanction financière correspond à 7,5 % du chiffre d'affaires hors taxes réalisé en France (hors exportations) par Sinemet® en 2017 soit 4,65 millions d'euros⁽⁴³⁾.

L'étude d'impact annexée au PLFSS pour 2020 évalue à 6 millions d'euros les économies pour l'assurance maladie susceptibles de découler de la mise en œuvre des mesures de l'article 34 du PLFSS pour 2020, liées essentiellement à l'éventuel reversement au bénéfice de l'assurance maladie par l'entreprise pharmaceutique exploitant un médicament en rupture du différentiel de prix entre la spécialité importée et la spécialité initiale⁽⁵⁾.

2.3.3.2. Les étapes de la discussion

L'article 34, comme nous venons de le voir, renforce le dispositif existant de lutte contre les ruptures de stock de médicaments.

Il modifie le CSP afin de renforcer les obligations des industriels, qui devront désormais constituer pour chaque médicament un stock de sécurité de quatre mois maximum destiné au marché national pour lutter contre les pénuries de médicaments. Le texte précise qu'un décret en Conseil d'État doit détailler le dispositif et lister les médicaments concernés.

Par ailleurs, en cas de rupture de stock d'un MITM pour lequel la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou d'un vaccin, si ni les alternatives éventuellement disponibles sur le territoire national, ni les mesures communiquées par l'entreprise exploitante ne permettent de couvrir les besoins nationaux, il pourra leur être demandé d'importer une alternative médicamenteuse, et de prendre en charge les surcoûts éventuellement générés pour l'assurance maladie.

Les sanctions encourues par les industriels sont renforcées et de nouveaux cas de sanctions sont créés. En cas de rupture, l'entreprise pourra se voir appliquer une sanction pour chaque jour de rupture pouvant aller jusqu'à un maximum de 30 % du chiffre d'affaires journalier moyen du produit en rupture réalisé en France, dans la limite d'un million d'euros.

Toutes ces mesures envisagées dans le PLFSS pour 2020 ont fait l'objet de discussions et de débats à l'Assemblée nationale et au Sénat (voir Annexe 1).

2.3.3.2.1. Les modifications adoptées par l'Assemblée nationale

2.3.3.2.1.1. En première lecture

L'Assemblée nationale a adopté un amendement (n°768⁽⁴⁴⁾) présenté par le rapporteur général Olivier Véran précisant que les stocks de sécurité destinés au marché national, que doivent désormais constituer les laboratoires, doivent être « *situés sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen* ».

En effet, un certain nombre d'entreprises pharmaceutiques ne disposent pas de capacités de stockage en France, notamment pour les médicaments exigeant un strict respect de la chaîne du froid comme les vaccins.

D'autre part, en évitant la constitution de stock dans des pays éloignés, cette précision permet de garantir la proximité géographique et donc une meilleure disponibilité des stocks en cas de besoin.

De plus, chaque laboratoire doit tenir à la disposition de l'ANSM les informations relatives à la localisation précise de ce stock de sécurité. L'ANSM est chargée du contrôle de la constitution du stock par les laboratoires et peut, le cas échéant, se voir transmettre toute information relative à leur localisation. En cas de stock localisé hors du territoire français, l'ANSM peut ainsi déléguer le contrôle à ses homologues européens pour s'assurer de la constitution des stocks, en application des accords de reconnaissance mutuelle.

L'Assemblée nationale a adopté un autre amendement (n°2050⁽⁴⁵⁾) présenté par Stéphanie Rist et le groupe La République en Marche afin d'exclure la Pharmacie centrale des armées (PCA) du champ d'application des nouvelles dispositions issues de l'article 34.

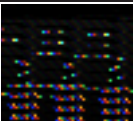
La PCA exploite des médicaments pour les besoins des armées mais également au profit de certains services publics, majoritairement dans le domaine des crises sanitaires. Du fait de sa mission prioritaire de soutien sanitaire des forces armées et de son statut de service de l'État, l'article L. 5121-32-1 du CSP prévoit que la PCA n'est pas soumise aux contraintes existant à ce jour touchant les exploitants de médicaments.

L'article 34 introduit des contraintes à l'encontre des exploitants de médicaments dans l'article L. 5121-33. Pour rappel, les dispositions du I de l'article L. 5121-33 du CSP, permettent en cas de rupture de stock au directeur général de l'ANSM de faire procéder une entreprise pharmaceutique défaillante à l'importation d'une alternative médicamenteuse.

Cet amendement modifie donc l'article L. 5121-32-1 pour prévoir que les nouvelles dispositions introduites dans le I de l'article L. 5121-33 ne soient pas applicables à la PCA.

1 ^{ère} lecture	Les députés ont voté le vendredi 25 octobre 2019 à l'unanimité (36 voix contre 0) l'article 34 du PLFSS pour 2020 ⁽⁴⁶⁾ . Le texte n°345 a été adopté par l'Assemblée nationale le 29 octobre 2019 ⁽⁴⁷⁾ . Il s'agit du PLFSS pour 2020 adopté par l'Assemblée nationale en première lecture.
Assemblée nationale	
Texte n°345 adopté	
29/10/19	

Néanmoins, certains parlementaires ont regretté que le gouvernement n'attende pas la fin de la concertation en cours sur le sujet, que ce soit au sein du comité de pilotage dédié ou via la mission parlementaire confiée à Jacques Biot. Effectivement, le Premier ministre a confié à Jacques Biot une mission visant à procéder à l'analyse des causes profondes de la situation en matière de choix industriels (partie 3.3.4).

1 ^{ère} lecture
Sénat

04/11/19

1 ^{ère} lecture
Sénat
Texte n°26 rejeté
14/11/19

Le texte a ensuite été transmis au Président du Sénat le 04 novembre 2019⁽⁴¹⁾. Le Sénat n'a pas adopté, en première lecture, le projet de loi adopté par l'Assemblée nationale en première lecture. Il a rejeté le texte le 14 novembre 2019 à l'unanimité (281 voix contre 0) à la suite des annonces du


Président de la République à Épernay le 14 novembre concernant la crise hospitalière⁽⁴⁸⁾.

désaccord
Commission mixte paritaire

19/11/19

Réunie le mardi 19 novembre 2019, la commission mixte paritaire a constaté ne pouvoir parvenir à élaborer un texte commun sur les dispositions restant en discussion du PLFSS pour 2020⁽⁴¹⁾.

2.3.3.2.1.2. En nouvelle lecture

Nouvelle lecture
Assemblée nationale

19/11/19

Le texte a donc été transmis au Président de l'Assemblée nationale le 19 novembre 2019 pour une nouvelle lecture⁽⁴¹⁾.

L'Assemblée nationale a adopté trois amendements à l'article 34 du PLFSS pour 2020.

La première modification prend en compte deux amendements qui sont identiques (n°146⁽⁴⁹⁾ et n°315⁽⁵⁰⁾) rédigés par le rapporteur général Olivier Véran et par le député Paul Christophe et plusieurs de ses collègues du groupe UDI, Agir et Indépendants. Ces amendements viennent

préciser la rédaction du dispositif pour apporter plus de souplesse à l'ANSM dans la fixation des durées de couverture des stocks de sécurité.

Dans sa version adoptée en première lecture, l'article 34 précise que la taille du stock de sécurité sera définie par décret en Conseil d'État, notamment « *en fonction de la classe thérapeutique du médicament* ». La rédaction actuelle imposerait d'établir des durées par catégorie de classe thérapeutique, alors que dans une même classe, les niveaux de risque de rupture ou bien les enjeux en cas de rupture peuvent être extrêmement hétérogènes.

Afin de rendre optimal ce nouveau dispositif de stock de sécurité, cet amendement vient supprimer cette notion de « *classe thérapeutique du médicament* » et permet ainsi à l'ANSM de fixer des délais de stock proportionnés et adaptés à chaque type de produits concernés.

Le deuxième amendement (n°314⁽⁵¹⁾) adopté est un amendement du député Joël Aviragnet et de plusieurs de ses collègues du parti socialiste. Cet amendement modifie l'article L.5121-31 pour étendre l'obligation pour les laboratoires d'élaborer et de mettre en œuvre un PGP à l'ensemble des MITM, et pas seulement aux MITM « *pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, une rupture ou un risque de rupture présenterait pour les patients un risque grave et immédiat* ».

Il vise donc à garantir la prise en compte de l'ensemble des MITM dans le renforcement du dispositif, en matière de prévention et de lutte contre les ruptures de stock de médicaments.

Le troisième amendement (n°147⁽⁵²⁾) adopté est un amendement du rapporteur général Oliver Véran tendant à étendre l'obligation d'information de l'ANSM en cas de décision de suspension ou d'arrêt de commercialisation à tous les MITM, qu'il existe ou n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français.

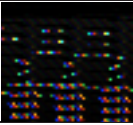
Jusqu'à présent, l'article L. 5124-6 du CSP obligeait les établissements pharmaceutiques à informer les autorités de leurs décisions de suspendre ou d'arrêter la commercialisation des MITM pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Pourtant, même si des alternatives thérapeutiques existent, la disparition d'un MITM peut avoir des conséquences importantes sur la couverture des besoins, en faisant peser une pression supplémentaire sur ces mêmes alternatives thérapeutiques du fait du report des patients sur celles-ci.

Le présent amendement étend donc cette obligation d'information à l'ensemble des MITM.

Nouvelle lecture	Le texte n°353 a été adopté par l'Assemblée nationale le 26 novembre 2019. Il s'agit du PLFSS pour 2020 adopté par l'Assemblée nationale en nouvelle lecture ⁽⁵³⁾ .
Assemblée nationale	
Texte n°353 adopté	
26/11/19	

2.3.3.2.2. La position du Sénat

Nouvelle lecture	Conformément à la Constitution, il revient à présent au Sénat de se prononcer sur le texte adopté par les députés, avant que l'Assemblée nationale ne statue en lecture définitive.
Sénat	
	
27/11/19	

Le Sénat a adopté un amendement (n°26⁽⁵⁴⁾) présenté par Jean-Marie Vanlerenberghe tendant à étendre aux titulaires d'une autorisation d'importation parallèle les dispositions relatives à l'obligation de constitution d'un stock de sécurité.




La mise sur le marché français d'une spécialité pharmaceutique peut également résulter d'une autorisation d'importation accordée par l'ANSM, en application du principe de libre circulation des marchandises au sein du marché unique. Elle est généralement délivrée à des grossistes répartiteurs ou des distributeurs en gros. Or les spécialités commercialisées en France dans le cadre d'une autorisation d'importation n'échappent pas aux risques de rupture de stock.

Il semble logique de s'assurer que les grossistes et distributeurs en gros qui souhaitent distribuer sur le marché français des spécialités importées s'astreignent à la constitution de stocks de sécurité proportionnés à leurs parts de marché. Même si les quantités concernées restent limitées, elles peuvent répondre à un vrai besoin thérapeutique.

Nouvelle lecture
Sénat
Texte n°31 modifié
30/11/19

Le Sénat a donc modifié, en nouvelle lecture, le projet de loi, adopté par l'Assemblée nationale en nouvelle lecture⁽⁴¹⁾.

2.3.3.3. Les étapes finales

Lecture définitive	Lecture définitive	Décision n°2019-795	Loi n°2019-446
Assemblée nationale	Assemblée nationale	C. Constit.	Président de la Rép.
	Texte n°360 adopté définitivement		
01/12/19	03/12/19	20/12/19	24/12/19

Après une lecture définitive, l'Assemblée nationale a adopté définitivement le PLFSS pour 2020 le 03 décembre 2019⁽⁴¹⁾.

Suite à la décision du Conseil constitutionnel (n°2019-795 DC), la LFSS pour 2020 (n°2019-1446) a été promulguée le 24 décembre 2019⁽⁵⁵⁾. Elle est ensuite parue au journal officiel (JO) n°0300 du 27 décembre 2019 (rectificatif paru au JO n°0009 du 11 janvier 2020).

La numérotation des articles ayant été modifiée entre le texte en discussion et le texte final, l'article 34 est devenu l'article 48 dans le texte final.

Dans la continuité de la feuille de route présentée par la ministre des Solidarités et de la Santé en juillet 2019 afin de lutter contre les pénuries de médicaments, l'article 48 de la LFSS introduit donc plusieurs mesures :

- Une obligation pour les industriels de constituer pour tous les médicaments des stocks de sécurité jusqu'à quatre mois en France ou en Europe ;
- Une obligation d'approvisionnement par importation, aux frais de l'industriel, de solutions alternatives en cas de pénurie ;
- Une obligation d'informer l'ANSM de tout risque de rupture de stock des MITM ;
- Une obligation pour les industriels d'élaborer et de mettre en œuvre un PGP pour tous les MITM ;
- Un renforcement des sanctions financières envers les industriels notamment en cas de défaut de constitution de stock ou de défaut d'information à l'ANSM de situation de rupture ou de risque de rupture.

Ces dispositions sont entrées en vigueur immédiatement sauf l'obligation de constituer des stocks de sécurité qui entre en vigueur au plus tard le 30 juin 2020, ce qui laisse peu de temps aux industriels pour s'adapter.

3. Chapitre III - Mesures en place, évolutions envisagées et perspectives

3.1. Information et communication entre les acteurs de la chaîne du médicament et avec les patients

3.1.1. Outils existants et rôle des différents acteurs

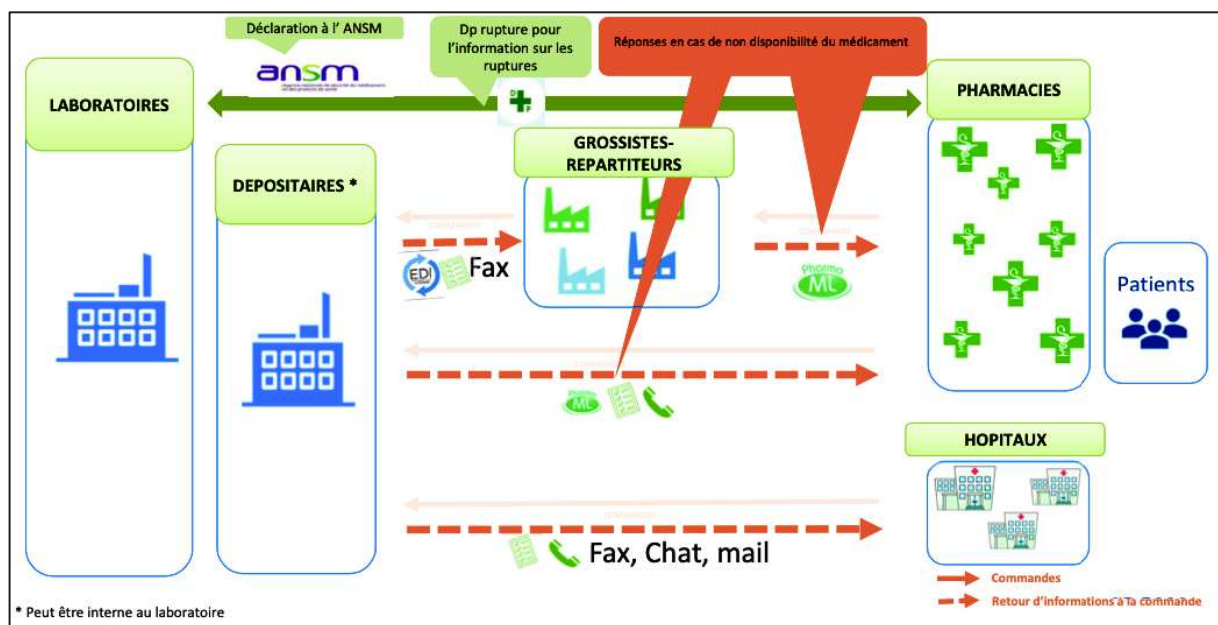


Figure 10 - Les flux d'information en cas d'indisponibilité du médicament

Source : Séminaire Ifis du 10 décembre 2019

3.1.1.1. La norme Pharma ML : outil d'information à destination des officines⁽⁵⁶⁾

Pharma ML est la norme universelle et interprofessionnelle ouverte à tous les acteurs de la chaîne de distribution des produits de santé qui permet un échange direct entre le pharmacien d'officine et ses fournisseurs (grossistes-répartiteurs et laboratoires). Elle est intégrée directement aux outils de gestion du pharmacien d'officine.

Elle permet de :

- Renseigner le pharmacien d'officine sur la disponibilité du produit (réponse info produit) ;
- Faciliter la passation des commandes (réponse à la commande).

L'officine est toujours à l'origine de l'échange, les interrogations donnent lieu à une réponse immédiate.

En cas d'indisponibilité des médicaments les codes actuels sont les suivants :

Code	Signification / commentaire
0001	Produit Inconnu
0002	Pas en Stock = Ne détenons pas
0003	Ne se fait plus
0004	Manque Fabricant
0005	Manque Rayon
0006	Retrait de produit
0007	Non autorisé
....	

Tableau 1 - Codes réponse produit (réponse à la commande)

Source : Optimiser l'information des patients sur la disponibilité des médicaments - Workshop Ruptures du 9 juillet 2019

Il est proposé de faire évoluer les codes réponses communs relatifs à la disponibilité des médicaments via Pharma ML. Ces codes sont destinés à donner aux pharmaciens une indication sur le délai approximatif de retour du médicament à l'officine.

Manque Rayon (code 0005) : inchangé, sa durée est estimée inférieure à 7 jours.

Manque Transitoire (code 0004) : remplacera l'actuel Manque Fabricant et sa durée est estimée inférieure à 21 jours.

Rupture Fabricant (> 21 jours) : création d'un nouveau code 0008, utilisé sur information du laboratoire et sa durée est estimée supérieure à 21 jours.

3.1.1.2. Le DP-Ruptures : outil d'information à destination des officines et des PUI⁽⁷⁾

Afin de fluidifier la transmission d'information entre les acteurs du circuit du médicament et d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement, le CNOP a développé le portail DP-Ruptures. Expérimenté depuis 2013, cet outil professionnel, est actuellement en cours de généralisation dans les pharmacies.

Le DP-Ruptures permet aux pharmaciens d'officine et de PUI de signaler les ruptures d'approvisionnement par l'intermédiaire de leur logiciel métier (uniquement pour les officinaux) ou en mode web service (accès au DP via un site Internet sécurisé) au laboratoire exploitant concerné incluant le pharmacien responsable et à l'ANSM (possibilité du portail, fonction non encore utilisée par l'ANSM à ce jour (juillet 2020))⁽⁵⁷⁾. Les informations sont envoyées à l'aide du portail DP-Ruptures.

En retour de leur déclaration, les déclarants ont accès aux informations prévues par les textes (décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain) : date de retour prévue, médicaments alternatifs, etc. Les pharmaciens reçoivent l'information via leur logiciel de gestion à l'officine (LGO) pour les officinaux ou sur le site internet pour les PUI.

Le DP-Ruptures permet, par les déclarations des pharmaciens dispensateurs, de quantifier les ruptures d'approvisionnement (classes thérapeutiques touchées, taux de rupture, durées moyennes et médianes des ruptures).

Pour rappel, l'ANSM gère de façon rapprochée, avec les industriels, les ruptures ou les risques de ruptures de stock des MITM pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible en quantité suffisante.

3.1.1.2.1. Principes de fonctionnement : 2 types de ruptures⁽⁵⁸⁾

- **La rupture anticipée** : le laboratoire crée la rupture.

Il s'agit de la création d'une nouvelle rupture anticipée pour un ou plusieurs codes identifiant de présentation (CIP) de la même spécialité. Le laboratoire peut paramétrer un message automatique pour toutes les déclarations potentielles des dispensateurs pour le ou les CIP concernés. Il pré-remplit donc la rupture qui sera publiée à la date souhaitée avec la date de réapprovisionnement si elle existe. Pour les MITM, les ruptures sont visibles par l'ANSM (possibilité du portail, fonction non encore utilisée par l'ANSM à ce jour (juillet 2020))⁽⁵⁷⁾. L'historique des messages échangés entre l'ANSM et l'exploitant dans le cadre de la gestion du risque de rupture MITM sont également disponibles.

Le dispensateur reçoit le message pré-paramétré par le laboratoire, dès qu'il déclare une rupture sur la spécialité pour laquelle une rupture anticipée est en cours^(x).

- **La rupture constatée** : la rupture est créée par le dispensateur.

Il s'agit de la création d'une nouvelle déclaration en mode intégré qui génère une rupture par CIP. Une rupture en mode intégré signifie que le logiciel des dispensateurs crée automatiquement une déclaration de rupture si la spécialité a été commandée auprès du fournisseur et que le produit n'a pas été réceptionné dans les 72 heures suivant la commande. La rupture constatée en mode intégré est automatiquement levée quand le dispensateur reçoit sa commande. Il n'y a qu'une rupture en cours pour un code CIP et toutes les déclarations futures y sont rattachées.

Le laboratoire peut ainsi visualiser la déclaration. Il peut paramétrer une réponse automatique qui sera automatiquement envoyée à toute déclaration de rupture (en cours ou à venir).

3.1.1.2.2. Chiffres-clés (chiffres à décembre 2019)⁽⁵⁸⁾

- 80 laboratoires abonnés, 454 utilisateurs
- 15 135 officines connectées en mode intégré (via leur logiciel métier) (soit 69 % du total des officines)
- 1 177 CIP appartenant aux laboratoires abonnés sont déclarés comme MITM sur le portail (dont 240 sans alternative thérapeutique)
- 17 laboratoires ayant créés des ruptures anticipées MITM (au 04/12/2019)

L'état des lieux ci-dessous répertorie uniquement les catégories de médicaments déclarés en rupture par au moins 5 % des officines équipées du module DP-Ruptures entre février 2015 et mars 2020.

Catégories de médicaments (par classe ATC)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	133	2315	5,7%	83
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	19	576	3,3%	43
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	334	4172	8,0%	179
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	40	830	6,3%	164
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUEL	62	1042	6,0%	224
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES	79	300	26,3%	208
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	71	1376	5,2%	322
ANTINEOPLASMIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	7	733	1,0%	78
MUSCLE ET SQUELETTE	67	710	9,4%	81
SYSTEME NERVEUX	124	3095	4,0%	58
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	7	76	9,2%	313
SYSTEME RESPIRATOIRE	52	882	5,9%	66
ORGANES SENSORIELS	34	366	9,3%	40
DIVERS	19	355	5,4%	65
pas classe ATC	0	1	0,0%	
Total général	1048	16829	6,3%	127
*dont Vaccins	18	63	28,6%	671

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées à partir du 1er février 2015. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants
(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire (-> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)
(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

Figure 11 - Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le Portail DP-Ruptures (chiffres de mars 2020)

Source : Ordre National des Pharmaciens

Cette figure montre que les ruptures concernent de nombreuses catégories de médicaments avec des durées médianes de rupture très variables avec une moyenne de 4 mois.

3.1.1.3. *Le portail Hospitalis : outil d'information à destination des établissements hospitaliers⁽⁵⁶⁾*

Hospitalis est une interface d'informations et d'échanges entre les établissements de soins et leurs fournisseurs (laboratoires ou leurs dépositaires), qui permet la dématérialisation des flux d'approvisionnement et des factures.

Cette interface permet aux établissements de soins, à partir d'un point d'entrée unique, d'accéder à différents types d'informations relatifs aux produits et à leur commande :

- Gestion des approvisionnements : gestion des commandes des établissements de soins par passage des commandes directement à partir des logiciels de gestion économique et financière (GEF) ou sur le Web, et auprès de l'ensemble des laboratoires du marché. Il permet aussi la transmission des factures en unité commune de dispensation (UCD) et la consultation en ligne du statut des commandes à un moment donné, y compris pour les commandes passées par fax.
- Vie des produits : base de données des médicaments (princeps et génériques) exhaustive comprenant de l'information médicale immédiate (résumé des caractéristiques du produit (RCP) notamment), administrative (en particulier codes UCD et CIP) et économiques.
- Information scientifique par une connexion aux sites scientifiques des laboratoires adhérents à partir des aires thérapeutiques, du nom du laboratoire ou par mot clé. Les laboratoires peuvent aussi fournir des communiqués sur la page d'actualité du site Hospitalis.

En pratique, le flux de messages relatifs aux commandes est traité par le laboratoire qui renvoie à l'établissement l'« order response », en indiquant au demandeur combien d'unités sont disponibles par rapport à la commande. Dans un second temps au moment de la livraison le laboratoire recevra un bon de livraison et une facture.

Les flux de réponses ne sont pas standardisés et il n'est pas possible d'interroger le laboratoire sur la disponibilité des médicaments sans réaliser de commande.

Une communauté de 1 400 établissements de santé publics et privés sont connectés au portail Hospitalis (environ 40 % des flux).

3.1.2. Transparence et information, une solution à beaucoup de problèmes

Les ruptures de stock et d'approvisionnement de médicaments sont un sujet de préoccupation majeur des acteurs de la chaîne pharmaceutique, des professionnels de santé, des associations de patients, des patients et des pouvoirs publics.

Aussi, la ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, a présenté, le 08 juillet 2019, sa feuille de route pour lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. Cette feuille de route a, en particulier, pour objectif de « mieux prévenir, gérer et informer les patients et les professionnels de santé ».

Dans le même temps, le Leem, dans la continuité de son plan d'actions présenté en février 2019 et de son 4^{ème} axe « optimiser le partage d'informations entre les acteurs de la chaîne du médicament et avec les patients », a rassemblé le 09 juillet 2019, des représentants de l'ensemble des acteurs de la chaîne pharmaceutique autour d'un enjeu de santé publique partagé par tous : en cas d'indisponibilité d'une spécialité, s'assurer que le patient soit correctement informé sur la remise à disposition de son traitement.

L'objectif de cet atelier qui s'est donc tenu le 09 juillet 2019 était d'élaborer un plan d'actions des acteurs de la chaîne pharmaceutique pour optimiser le partage d'information en cas d'indisponibilité des médicaments⁽⁵⁶⁾.

Lors de cet atelier étaient présents :

- des laboratoires exploitants, ainsi que leurs organisations professionnelles,
- des dépositaires,
- des grossistes-répartiteurs,
- des groupements ou centrales d'achat,
- des pharmaciens hospitaliers,
- des pharmaciens d'officine,

- des représentants des instances ordinales : sections A, B, C, D, E et H de l'Ordre des Pharmaciens.

3.1.2.1. La nécessité d'améliorer le flux d'information partagée par tous⁽⁵⁶⁾

En amont de cet atelier, le Leem avait envoyé un questionnaire aux participants afin de réaliser un état des lieux sur les dispositifs d'information existants et leur utilisation. Vingt participants, représentant 6 catégories d'acteurs (laboratoire pharmaceutique, dépositaire, grossiste-répartiteur, groupement ou centrale d'achat, officine, PUI), ont complété ce questionnaire.

Les réponses apportées avaient mis en évidence les points suivants :

- La satisfaction des répondants vis-à-vis de la gestion de l'information à propos de la disponibilité / indisponibilité des produits de santé, évaluée en moyenne à 4,1/10. Cette insatisfaction globale signe un réel besoin d'amélioration.
- L'ensemble des acteurs (laboratoire pharmaceutique, dépositaire, grossiste-répartiteur, groupement ou centrale d'achat, pharmacie d'officine, PUI) se parlent deux à deux. De plus chacun met en œuvre des actions spécifiques à son niveau.
- Les moyens de communication utilisés sont très variables : courriel, fax, téléphone, information via les délégués médicaux, newsletter, intranet, LGO (incluant le DP-Ruptures et la norme Pharma ML), fichier Excel, Internet.
- Les difficultés sont nombreuses et variées. Elles s'inscrivent dans 7 grandes problématiques :
 - la transparence et la fiabilité,
 - le vocabulaire (normalisation, précision) et la compréhension de l'information,
 - la rapidité de l'information et sa validité dans le temps,
 - la pertinence des interlocuteurs ou des destinataires,
 - les outils utilisés,

- l'impact de la communication,
- le temps consacré à la gestion de l'information.

Les difficultés communes à plusieurs catégories d'acteurs s'articulent autour des déterminants de la **qualité d'une communication** : la nature des informations et leur compréhension commune, les vecteurs (ou outils) utilisés, l'émetteur et le destinataire.

L'ambition de la journée était d'identifier des solutions permettant d'assurer une communication fluide et robuste d'un bout à l'autre de la chaîne pharmaceutique, ainsi que les acteurs qui s'engagent à les porter ou à les mettre en œuvre.

En réponse à cet objectif de santé publique, 11 actions ont été élaborées conjointement et ont fait l'objet d'un consensus.

3.1.2.2. Élaboration de 11 solutions permettant d'assurer une communication fluide et robuste d'un bout à l'autre de la chaîne pharmaceutique⁽⁵⁶⁾

Les réflexions ont été menées d'une part autour du flux d'information en ville, et d'autre part autour du flux d'information à l'hôpital.

3.1.2.2.1. Réflexions autour du flux d'information en ville

Les réflexions autour du flux d'information en ville ont abouti à 7 actions.

Action 1 : Transmettre une information complète, précise, harmonisée et normalisée, à toutes les étapes, quel que soit l'émetteur et quel que soit l'outil utilisé

Cette information comprendra les éléments suivants :

- la raison de l'indisponibilité : avec un nombre limité et harmonisé de choix préétablis,
- le statut du médicament : MITM : oui / non,
- le délai prévisionnel de fin de l'indisponibilité,
- l'existence d'une réserve : oui / non,

- les conditions d'accès à cette réserve,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Des travaux sont déjà en cours au sein du club inter-pharmaceutique pour construire des réponses uniformisées donnant une indication sur la cause et sur le délai prévisionnel de remise à disposition du médicament.

Cette action complète l'action 2 de la feuille de route ministérielle qui a pour but de fiabiliser l'information vers les pharmaciens d'officine à destination des patients.

Actuellement, l'obligation et les modalités d'information en matière de ruptures varient selon les acteurs de la chaîne d'approvisionnement. Pour s'en rendre compte, prenons l'exemple des laboratoires, ils ne sont réglementairement tenus que d'informer l'ANSM en cas de pénuries, alors que d'autres acteurs devraient également être informés comme les distributeurs. Les messages qui parviennent aux pharmaciens d'officine en cas de rupture sont donc peu adaptés et nécessitent des évolutions.

Une harmonisation des informations au sein de la chaîne d'approvisionnement permettra aux pharmaciens de délivrer des informations fiables aux patients.

Action 2 : Développer un message d'information sur la rupture, à l'initiative des laboratoires pharmaceutiques et destiné aux pharmaciens d'officine, que ces derniers pourraient imprimer afin de l'utiliser dans leur communication orale vers les patients ayant recours au traitement concerné

Cette action complète l'action 5 de la feuille de route ministérielle qui a pour but de renforcer la communication de la disponibilité du médicament en temps réel par le pharmacien auprès des patients.

Une fois que des informations claires et transparentes auront été communiquées aux pharmaciens, ils pourront fournir à leur tour une information fiable et précise aux patients sur la disponibilité de leurs traitements.

Action 3 : Exploiter le DP-Ruptures au maximum de ses possibilités

Actuellement, le DP-Ruptures ne relie que les laboratoires et les pharmacies, alors que d'autres acteurs devraient également être reliés comme les distributeurs.

La volonté est d'étendre le DP-Rupture à tous les types d'acteurs, en particulier les grossistes-répartiteurs, en leur permettant non seulement de recevoir, mais aussi d'émettre des informations. Afin de ne plus avoir besoin d'aller chercher l'information, le DP-Ruptures deviendrait proactif, c'est-à-dire qu'un message d'alerte automatique sera reçu à la délivrance ou à la commande. Afin d'augmenter l'adhésion au sein des types d'acteurs qui y ont accès, la connectivité et la politique de cotisation vont être travaillées à nouveau.

Cette action complète l'action 1 de la feuille de route ministérielle qui a pour but de rendre le DP-Ruptures accessible à tous les acteurs.

Action 4 : Créer un lien entre DP-Ruptures et les LGO

Le souhait ici est d'assurer la transmission des informations du DP-Ruptures vers les LGO.

Cette action complète l'action 1 de la feuille de route ministérielle et va même au-delà.

Action 5 : Construire un système de traçabilité ombrelle qui puisse informer sur l'avancement d'un produit dans la chaîne pharmaceutique, quel que soit l'étape ou l'acteur chez qui il se trouve

La volonté est d'assurer une information précise en suivi des commandes. La faisabilité du projet est moyenne compte tenu des considérations juridiques à prendre en compte.

Cette action s'inscrit dans le premier axe de la feuille de route ministérielle qui est de promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs.

Action 6 : Rédiger et signer une charte d'engagements de tous les acteurs

Cette charte d'engagement portera sur des délais maximums pour la communication de l'information disponible, des délais maximums pris par chaque acteur de la chaîne pour réaliser les mouvements de produits et la recherche d'alternative thérapeutique, en cas de rupture, en-dehors de toute considération autre que celle de la santé publique.

Cette action s'inscrit également dans le premier axe de la feuille de route ministérielle.

Action 7 : Disposer, au niveau de l'officine, d'un état hebdomadaire des ruptures par laboratoires

L'état hebdomadaire des ruptures par laboratoires se limiterait aux MITM. Mais cette solution demande à être davantage explorée, pour recueillir un complet consensus, notamment au regard de la quantité d'informations que recevrait alors une pharmacie d'officine.

Cette action complète l'action 5 de la feuille de route ministérielle et va même au-delà.

3.1.2.2.2. Réflexions autour du flux d'information à l'hôpital

Les réflexions autour du flux d'information en ville ont abouti à 4 actions.

L'ensemble de ces actions envisagées pour l'hôpital s'inscrivent dans le premier axe de la feuille de route ministérielle qui est de promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs.

Action 1 : Définir les besoins des hôpitaux, et de leurs différents acteurs, en termes d'informations sur les ruptures

Le but sera d'élaborer une fiche type des besoins en termes d'informations, comportant les mêmes informations que celles identifiées pour la ville et en la complétant avec les spécificités relatives à l'hôpital.

Action 2 : Structurer et standardiser l'information en provenance des laboratoires pharmaceutiques et autres acteurs vers les établissements hospitaliers

Afin de permettre l'harmonisation des informations transmises quel que soit l'émetteur, l'élaboration d'un glossaire ou d'un référentiel commun serait une démarche à prendre en compte. Il faudra s'assurer de l'adéquation avec le glossaire utilisé pour la ville (action 1 ville), et le compléter avec les spécificités relatives à l'hôpital.

Action 3 : Faire évoluer les outils existants, notamment le DP-Ruptures, de manière à y accéder via une interface avec le logiciel de gestion des PUI, des services et des acheteurs

La volonté est d'élargir l'accessibilité du DP-Ruptures aux établissements hospitaliers et à tous les acteurs concernés (PUI et opérateurs d'achats). Il faudra pour cela s'assurer que les logiciels de gestion métier des PUI et des acheteurs puissent intégrer les fonctions du DP-Ruptures.

Action 4 : Créer et structurer un réseau de correspondants ruptures au sein des établissements hospitaliers

Ces correspondants ruptures seront issus des PUI et des opérateurs d'achats et assureront la délivrance de l'information à l'ensemble des interlocuteurs pertinents au sein des établissements hospitaliers. Ils pourraient se structurer autour d'une plateforme web.

3.1.3. Le DP-Ruptures : outil fondamental pour améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement des médicaments

Le service DP-Ruptures souhaite réunir les principaux acteurs de la chaîne du médicament en France, facilitant ainsi l'échange et la diffusion de l'information.

C'est ainsi que l'Ordre des Pharmaciens met à disposition des grossistes-répartiteurs et des dépositaires depuis janvier 2020 un nouveau service, dénommé le « DTS 500 Ruptures » (Déclaré, Traité, Suivi) qui permet de recevoir la liste des 500 premiers CIP concernés par les ruptures d'approvisionnement⁽⁵⁹⁾.

Ce service, lié à la déclaration de rupture effectuée dans l'outil DP-Ruptures, permet d'avoir accès aux informations suivantes :

- les déclarations créées sur le Portail-DP à la suite d'une impossibilité pour le pharmacien de se procurer le médicament au-delà d'un délai de 72 heures,
- les ruptures traitées : le médicament est de nouveau disponible dans la pharmacie ayant préalablement déclaré une rupture,
- les situations en cours : le pharmacien continue de commander le médicament et n'arrive toujours pas à se le procurer.

Ainsi, pour les pharmaciens qui en ont fait la demande, un email contenant les informations suivantes leur sera envoyé tous les lundis, pour les 500 premiers codes CIP concernés par une rupture :

- le code CIP 13,
- le nom du médicament,
- la classe ATC niveau 2,
- le nombre de nouvelles déclarations de ruptures d'approvisionnement,
- le nombre total de déclarations d'approvisionnement mises à jour,
- le nombre de déclarations levées pour ce code CIP.

Une nouvelle fonction du DP-Ruptures sera déployée en officine d'ici l'automne 2021 pour répondre à une demande forte des patients, il s'agit du dépannage d'urgence⁽⁵⁸⁾. Ce nouveau service permettra de fluidifier les échanges entre pharmacien et laboratoire et permettra à l'officiel de commander en urgence un produit auprès du laboratoire en passant par le DP-Ruptures. Cette fonction permettra de gagner du temps mais permettra aussi de sécuriser la procédure puisque le dépannage sera demandé via l'outil et non plus par un appel téléphonique.

3.2. Gestion des pénuries : évolutions et nouvelles obligations

3.2.1. Déclaration des ruptures ou risques de ruptures de stock de MITM à l'ANSM

3.2.1.1. *Modification des modalités de déclaration*

L'ANSM a mis à jour fin août 2019 sa fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un MITM (voir Annexe 2).

Si le document existait, il a été totalement remanié et enrichi, notamment pour dissocier d'une part les informations que doit soumettre le laboratoire immédiatement (volet 1) et d'autre part les informations complémentaires à soumettre sous 48 heures ou dans les 5 jours (volet 2)⁽⁶⁰⁾.

Le formulaire peut être utilisé en déclaration initiale et / ou en déclaration de suivi, soit à la demande de l'ANSM ou si le déclarant souhaite soumettre des informations complémentaires qu'il n'avait pas lors de la déclaration initiale.

L'ANSM a également publié un Guide d'aide à la déclaration détaillant la nouvelle structure de ce formulaire⁽⁶¹⁾. Le guide rappelle tout d'abord ce qu'on entend par MITM et les caractéristiques permettant de procéder à l'identification d'une pénurie.

Cette nouvelle version du formulaire se présente ainsi :

❖ **Volet 1 : informations immédiatement disponibles**

1. Informations générales,
2. Informations produit
3. Indications thérapeutiques du produit
4. Alternative(s)
5. Cause de la rupture ou du risque de rupture
6. Distribution en France de la spécialité
7. Rupture ou risque de rupture
8. Distribution hors France de la même spécialité

Certaines rubriques doivent obligatoirement être complétées. Elles sont identifiées par les zones grises dans la fiche (rubriques 1, 2, 3, 4, 5 et 6 complètes).

A réception du volet 1, l'ANSM vérifie que l'ensemble des informations obligatoires a bien été renseigné. Si ce n'est pas le cas, alors la demande est rejetée.

❖ **Volet 2 : informations complémentaires à fournir au maximum dans les 48 heures pour les MITM à caractère indispensable et dans les 5 jours ouvrés maximum pour les autres MITM**

Le volet 1 doit être joint au volet 2 lors de l'envoi de ce dernier si les rubriques 7 et 8 du volet 1 ont été complétées à posteriori.

L'ANSM précise également que dans le cas où le signalement serait clôturé en l'absence de rupture avérée, les laboratoires concernés sont informés dans les 48 heures après réception du volet 1 qu'il n'est pas nécessaire de faire parvenir le volet 2.

3.2.1.2. Les principaux problèmes rencontrés lors des déclarations de ruptures de stock

L'ANSM constate que les déclarations de ruptures de stock sont trop tardives⁽²⁾. De nombreuses déclarations de ruptures de stock arrivent lorsque le stock est déjà à zéro. Ces déclarations ne permettent pas d'anticiper et de trouver les solutions les plus pertinentes.

Selon l'ANSM, les informations communiquées sont incomplètes. Les déclarations initiales doivent être aussi précises que possible, en particulier au sujet des causes de la rupture ou du risque de rupture. En cas de demandes complémentaires de l'ANSM, les réponses doivent être les plus complètes possibles, si l'information n'est pas encore disponible cela doit être indiqué.

L'ANSM a besoin d'informations aussi fiables que possible et stables d'une semaine sur l'autre sur les approvisionnements attendus.

Les bonnes pratiques de déclaration pourraient se résumer à des déclarations anticipées et aussi complètes que possible. Il est important de signaler à l'ANSM le retour à une situation normale afin de permettre la clôture des dossiers.

Afin de remédier à ces problèmes, l'ANSM a annoncé des changements programmés pour l'année 2020 avec notamment la mise en place d'un portail de télé-déclaration. L'ANSM travaille actuellement à permettre la télé-déclaration des ruptures ou des risques de ruptures sur un portail dédié. Ce portail permettra aux laboratoires déclarants de saisir des données structurées afin d'assurer un meilleur suivi des dossiers de ruptures de stock. Le portail sera la plateforme d'échange unique avec l'ANSM sur les sujets de ruptures. A terme, le portail permettra de mieux communiquer sur les ruptures auprès des professionnels de santé et des patients.

3.2.2. Nouvelles recommandations pour les PGP

3.2.2.1. Champ d'application modifié

Un des changements de la loi n°2019-1446 du 24 décembre 2019 de la LFSS pour 2020 concerne le champ d'application des PGP.

Avant la LFSS pour 2020, l'élaboration et la mise en place de PGP était applicable aux MITM **« pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat ».**

L'article 48 de la LFSS 2020 est venu modifier le premier alinéa de l'article L.5121-31 en supprimant les mots : **« pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat »**, rendant ainsi l'élaboration et la mise en place de PGP obligatoire pour l'ensemble des MITM.

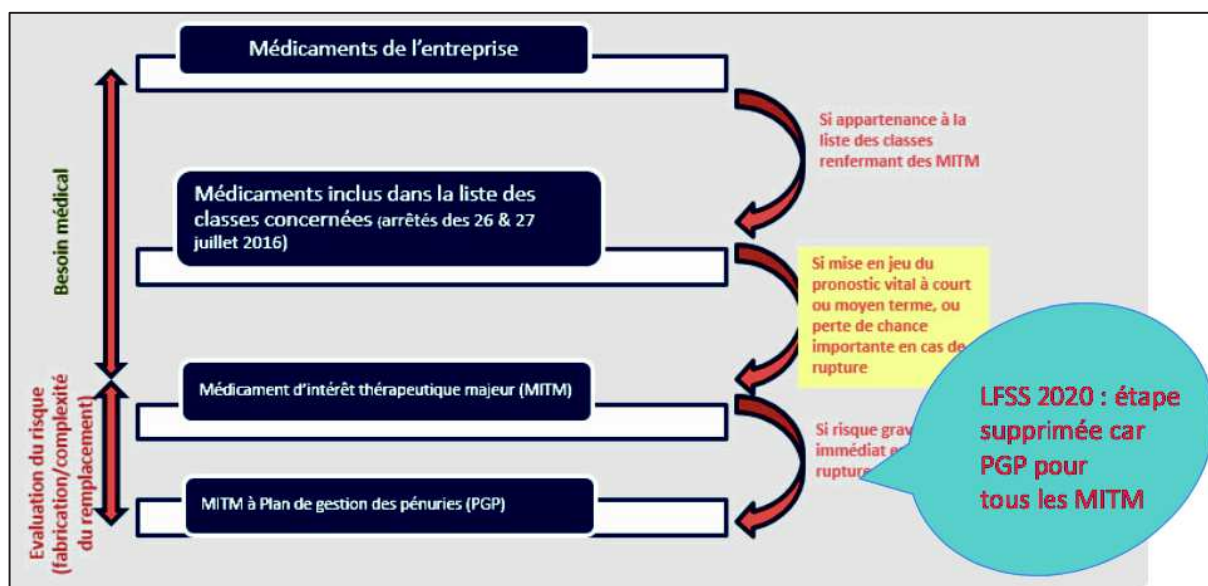


Figure 12 - MITM et PGP : définitions et critères d'éligibilité (2)

Source : Séminaire Ifis du 10 Décembre 2019

3.2.2.2. *Actualisation des recommandations du Leem (circulaire n°19-071 du 15 novembre 2019)*

Depuis le 22 janvier 2017, les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments ont procédé (article R. 5124-49-5 du CSP), sous leur responsabilité, à l'identification des médicaments devant faire l'objet de PGP, à la définition du contenu de ces plans, ainsi qu'à leur mise en œuvre.

Depuis cette date, l'ANSM a évalué un bon nombre de PGP et a constaté de grandes disparités en termes de qualité du contenu.

C'est ainsi que le Leem a revu ses recommandations en termes de rédaction des PGP⁽⁶²⁾.

En ce qui concerne les éléments de fragilité identifiés lors de l'analyse de risque sur la « supply chain », le Leem recommande de préciser pour la(les) substance(s) active(s) et pour le produit fini le nombre de sites, leurs noms et leurs localisations. Afin de déterminer le profil de risque de la chaîne d'approvisionnement, un tableau permettant une cotation de chaque type de risque est mis à disposition des industriels (voir Annexe 3).

En ce qui concerne les mesures de gestion et de surveillance des stocks, le Leem a défini les termes suivants : niveau de stock, stock de sécurité et seuils d'alerte. Ces notions sont donc à introduire dans les PGP et doivent être justifiés au regard de l'analyse de risque et de l'historique des ruptures.

En ce qui concerne les actions pouvant être mises en œuvre pour pallier la rupture d'approvisionnement une fois qu'elle est effective, le Leem suggère qu'en cas de contingentement ou de mise en place d'allocation, de restrictions de l'usage ou de remobilisation des stocks, que les destinataires soient prédéfinis, que le partage grossistes / dépositaires, ville / hôpital soit également décidé.

Concernant les mesures envisagées à moyen terme, le Leem indique que cette rubrique doit être renseignée en tenant compte de l'expérience acquise, faisant suite à des ruptures ou à des audits / inspections avec mise en œuvre du plan, afin d'améliorer la gestion des ruptures.

3.3. Politique industrielle française et européenne pour la sécurisation de la chaîne d'approvisionnement

3.3.1. Un outil industriel majoritairement dédié aux produits matures⁽¹⁴⁾

La France reste une terre de production de médicaments avec 271 sites de production dont 92 de production de principes actifs couvrant l'intégralité du territoire national, particulièrement fort dans les régions : Ile-de-France, Centre-Val-de-Loire, Auvergne-Rhône-Alpes et Normandie.

La famille des métiers de la production est la plus importante avec 44 136 emplois générés en 2016 contre 43 666 emplois générés en 2015. Elle représente 45 % des effectifs totaux de la branche. Les échanges commerciaux de médicaments génèrent un excédent commercial de 7,7 milliards d'euros.

L'outil industriel français est principalement consacré **aux produits à valeur ajoutée réduite**. Sont produits en France, 22 % des médicaments remboursés, 50 % des médicaments non remboursés, 30 % des génériques, 27 % des vaccins, 17 % des principaux médicaments à l'hôpital et seulement 3 % des anticorps monoclonaux.

L'outil industriel français est principalement tourné vers les **médicaments issus de l'industrie chimique** et plus particulièrement vers les **formes sèches**. La production française est représentée par 271 sites dont 32 produisent des substances biologiques. Les vaccins et les protéines recombinantes représentent la plus grande activité de bioproduction en France. Cependant, la France manque de structure de bioproduction capable d'accompagner la production de certains segments depuis les phases de développement jusqu'à la commercialisation.

L'outil industriel français est principalement dédié **aux produits matures**. 49 % des emplois de production (22 000 emplois) sont consacrés à la production de médicaments dont le brevet est expiré. La production industrielle française est fragilisée par le manque d'attractivité de la France pour la production de nouveaux médicaments. En 2017, l'EMA a autorisé 87 nouveaux médicaments, seuls 6 sont ou seront produits en France.

L'outil industriel français est de plus en plus utilisé **pour de la production pour tiers**. En raison du repositionnement des leaders de l'industrie pharmaceutique au cours des dernières années, de nouveaux modèles d'activités et d'emplois se sont développés dans la production pharmaceutique : les activités de sous-traitance et de production pour tiers.

Les activités de pure production pour tiers (= façonniers) génèrent 2 milliards d'euros et 12 000 emplois répartis sur 74 sites industriels appartenant à 36 entreprises. 50 % des sites réalisent plus de 40 % de leur chiffre d'affaires à l'export.

Certains laboratoires qui historiquement produisaient uniquement pour leur propre compte ouvrent leurs capacités de production aux tiers. Ainsi, nous comptons en plus des sites de pure production pour tiers de médicaments : 55 sites industriels appartenant à 38 entreprises dont les capacités de production sont ouvertes aux tiers.

3.3.2. Un territoire français qui perd en attractivité⁽⁶³⁾

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour comprendre la perte d'attractivité de la France :

- Production de la filière

Avec une production de 19 040 millions d'euros en 2016, la France est 6^{ème} du panel sur 7 pays étudiés (Suisse, Italie, Allemagne, Royaume-Uni, Irlande, France, Espagne). Sans grande surprise, la Suisse est 1^{ère} avec une production de 46 280 millions d'euros.

- Balance commerciale de la filière

L'industrie pharmaceutique française dégage un excédent commercial important d'environ 7 745 millions d'euros en 2017 la positionnant en 4^{ème} position sur 7.

- Impôts sur les sociétés

En 2018, le taux d'imposition sur les sociétés françaises est le plus élevé du panel des pays considérés. A 33 %, le taux d'imposition français sur les sociétés est supérieur à ceux des autres pays observés. L'Allemagne est 2^{ème} avec 30 %.

- Taux total des prélèvements obligatoires sur les entreprises

En 2018, le taux de prélèvements obligatoires pesant sur les entreprises était également le plus élevé en France avec 62 %. Ce taux prend compte de l'ensemble des impôts, taxes et charges versées par les entreprises à l'État et aux collectivités.

- Fiabilité et cohérence des politiques économiques

En 2017, les acteurs économiques interrogés par la banque mondiale perçoivent comme limitées les capacités de la France à mener des politiques économiques stables et cohérentes.

Cet indicateur « Regulatory Quality », issu des « Word Governance Indicators » de la Banque Mondiale, décrit la perception des acteurs économiques et de la société civile de la capacité d'un gouvernement à mettre en place des politiques stables et fiables du développement du secteur privé.

Les pays du panel étudié situés au Nord (Allemagne, Royaume-Uni, Irlande, Suisse) obtiennent une note moyenne supérieure à leurs voisins méditerranéens. La France se situe dans un entre deux, au-dessus de ses voisins du Sud, mais en-dessous de ses voisins du Nord.

- Lourdeur de la réglementation

Les pays méditerranéens du panel sont en profond décrochage vis-à-vis des autres pays étudiés en matière de lourdeur bureaucratique.

Cet indicateur est construit par le « World Economic Forum » par son sondage « Executive Opinion Survey » dans le cadre de la rédaction du « Global Competitiveness Report ». Ce sondage est effectué dans 140 pays auprès de 16 000 répondants : cadres en entreprise et dirigeants économiques.

Le poids de la réglementation est mesuré à partir des réponses à la question : « Dans votre pays, dans quelles mesures est-il compliqué pour les entreprises de se plier aux demandes des administrations (ex : demandes d'autorisation, respect des réglementation, reporting) ? »

En 2018, la France arrive 107^{ème} sur les 140 pays étudiés, loin derrière l'Allemagne et la Suisse qui arrivent respectivement 7^{ème} et 8^{ème}. L'Espagne et l'Italie arrivent 120^{ème} et 136^{ème}.

- Niveau de qualification de la main d'œuvre

On distingue un clivage entre Nord et Sud de l'Europe sur le niveau de qualification de main d'œuvre.

Le « World Economic Forum » construit son indicateur « Skills pour le Global Competitiveness Report » à partir de diverses sources de données et de réponses à un sondage. Ce critère prend notamment en compte : le nombre moyen d'années passées en formation initiale au cours de leur vie par les plus de 25 ans, la qualité de la formation continue, la pénétration des compétences liées au numérique au sein de la population, la facilité pour les entreprises à trouver des salariés qualifiés, l'enseignement de l'esprit critique et les taux d'encadrement à l'école primaire.

En 2018, la France arrive 34^{ème} sur les 140 pays étudiés, derrière la Suisse et l'Allemagne qui arrivent respectivement 2^{ème} et 4^{ème}. L'Espagne et l'Italie arrivent 70^{ème} et 71^{ème}.

- Facilité pour un employeur à trouver des salariés qualifiés

En ce qui concerne la facilité à trouver une main d'œuvre qualifiée, en 2018, la France est légèrement en dessous de la moyenne avec un score de 63/100 (moyenne à 65/100).

Score sur 100 attribué par le « World Economic Forum » dans le cadre de son sondage « Executive Opinion Survey » à partir des réponses à la question : « Dans votre pays dans quelle mesure les entreprises peuvent-elles trouver des travailleurs dotés des compétences requises pour répondre à leurs besoins ? »

Les pays méditerranéens (Italie et Espagne) obtiennent un score de 59/100 en moyenne et les Britanniques, la Suisse et l'Allemagne devancent la France avec une moyenne de 69/100.

3.3.3. Un équilibre industriel rompu qui créé un contexte favorable aux ruptures⁽⁶³⁾

D'un côté, se trouvent des sites avec des besoins en investissement qui ne cessent d'augmenter auxquels s'ajoutent une faible attractivité du territoire et de l'autre côté, se trouvent des produits matures à faible rentabilité. L'équilibre est rompu, l'industrie « de proximité » souffre et cet environnement est propice à l'aggravation du risque de ruptures.

La question est évidente : **comment redynamiser l'écosystème productif français et réattribuer des investissements sur le territoire via des mesures incitatives ?**

Le Leem se veut porteur de propositions afin d'aboutir à :

- une meilleure application des articles 16 (médicaments indispensables, conditions des hausses de prix) et 18 (prise en compte des investissements réalisés dans l'UE) de l'accord cadre, conclu entre le Leem et le Comité économique des produits de santé (CEPS) qui constitue le cadre de référence de la fixation des prix des médicaments en France,
- un allègement de la fiscalité de production,
- la fixation d'un prix plancher pour certaines catégories de médicaments,
- une valorisation du « Made in France » pour les médicaments,
- une simplification de l'environnement administratif,
- et la construction d'une politique industrielle sur le long terme, en faisant preuve de constance, de cohérence et de prédictibilité.

Suite à la présentation de la feuille de route ministérielle 2019-2022, un groupe de travail a été mis en place afin d'améliorer la réponse industrielle et donc de sécuriser la chaîne d'approvisionnement.

3.3.4. Mission Jacques Biot : réflexion stratégique sur la réponse industrielle aux pénuries de médicaments

En septembre 2019, le Premier ministre a confié à Jacques Biot, ancien président de l'École polytechnique, une mission visant à procéder à l'analyse des causes profondes de cette situation de pénuries de médicaments en matière de choix industriels. Il devait dans un délai de trois mois analyser les processus de production et logistiques en vue d'en identifier les points de faiblesse et de proposer des solutions. Le rapport de Jacques Biot était attendu pour janvier 2020 et a finalement été publié le 18 juin 2020⁽⁶⁴⁾.

Jacques Biot a détaillé les objectifs qui lui ont été fixés et son programme de travail, lors d'un café « Nile », à Paris en octobre 2019.

Sa lettre de mission comprend une douzaine d'objectifs devant permettre de faire des propositions pour limiter le risque de rupture dans un objectif de sécurité sanitaire afin de renouer avec une stratégie européenne de souveraineté dans le domaine pharmaceutique, parmi lesquels :

- analyser les flux logistiques au niveau mondial, en décrivant notamment les interconnexions des chaînes logistiques ;
- étudier la contribution de la mondialisation à l'augmentation du nombre de ruptures ;
- identifier les maillons critiques et en déduire les médicaments qui appellent la plus grande vigilance ;
- détailler comment les industriels gèrent les points de faiblesse ;
- examiner les dispositifs à mettre en place pour inciter les industriels à renforcer leur maîtrise du risque ;
- identifier les médicaments et principes actifs dont la production doit être prioritairement maintenue en France et en Europe ;

- identifier les outils et moyens permettant de sécuriser la chaîne d'approvisionnement en France et Europe.

Il est également chargé d'évaluer la pertinence de plusieurs propositions dans le cadre européen, comme :

- la mise en place d'incitations et de moyens pour relocaliser la production ;
- la prise en compte dans la politique de prix du CEPS du prix de revient industriel pour certains médicaments anciens ;
- la normalisation des conditionnements (harmonisation des dosages et du nombre de comprimés par boîte) ;
- la création d'une solution mixte publique / privée pour la production de certains médicaments anciens en cas de pénurie (substance active et produit fini). Pour ce dernier volet, il devra notamment analyser les expériences étrangères, spécifiquement aux États-Unis et en Europe.

La première approche de Jacques Biot a été de créer une sémiologie des ruptures dont l'analyse a mis en avant le poids des causes d'origine industrielle. Pour cela, la mission a utilisé des données quantitatives issues du retraitement des bases de données disponibles à l'ANSM sur la période 2012-2018, soit sept années de données. Ces données confirment l'augmentation entre 2013 et 2017, puis l'accélération entre 2017 et 2019 du nombre de signalements de rupture de stock de MITM. Cette analyse révèle que 60 % des DCI autorisés en France ont déjà fait l'objet d'au moins un signalement à l'ANSM.

Ces données quantitatives ont permis de confirmer le « portrait-robot » des médicaments les plus sujets aux ruptures de stock. Ce « profil-type » s'articule autour des cinq caractéristiques suivantes :

- **Il s'agit d'un produit « mature »**, issu de procédés chimiques de fabrication. 60 % au moins des ruptures constatées chaque année concernent des AMM dont le dépôt date d'au moins 10 ans. Ce médicament appartient le plus fréquemment à l'une des trois

classes thérapeutiques suivantes : anti-infectieux (antibiotiques), anticancéreux, médicaments du système nerveux central (antiparkinsoniens, antiépileptiques).

- **Ce médicament est fréquemment administré sous forme injectable** – ce qui renvoie à des spécialités à plus forte technicité de mise sous forme pharmaceutique et faisant l’objet de normes réglementaires plus élevées. 50 à 60 % des ruptures sur la période concernent cette forme d’administration contre 35 % pour les médicaments relevant d’une forme orale sèche.
- **Ce médicament est utilisé à l’hôpital dans au moins 60 % des cas.**
- **S’agissant du prix**, les données issues de l’analyse de la mission n’ont pas permis de mettre en évidence une corrélation significative entre prix bas et rupture de stock.
- **Concernant enfin les volumes, il semblerait que deux « profils types » cohabitent :** les médicaments de gros volume représentant un flux continu de demande, et les médicaments de petit volume, dont la consommation représente à peine un lot.

Il ressort du retraitement de ces données collectées sur la période 2015-2018 que près des deux tiers des signalements de ruptures de stock sont associés à des causes d’origine industrielle, contre 20 % des signalements à des facteurs économiques et 10 % à 15 % des signalements à des demandes de mise à jour réglementaire. Les causes industrielles sont très fréquemment citées pour certaines classes thérapeutiques, notamment les anticancéreux et les anti-infectieux. Au sein des ruptures identifiées comme étant d’origine industrielle, la répartition est à peu près équivalente entre les ruptures renvoyant à un problème au stade de la production de produit fini et les ruptures renvoyant à un problème au stade du fabricant de matières premières. Par ailleurs, il ressort de l’ensemble des échanges conduits par la mission que les ruptures de stock de médicaments dont la cause est l’indisponibilité du principe actifs sont perçus comme à la fois plus durables et plus profonds dans leurs effets.

La deuxième idée de Jacques Biot a été d’analyser l’origine des ruptures sur plusieurs versants : l’adaptation de la chaîne de production du médicament à la mondialisation, la concurrence et l’augmentation des exigences réglementaires.

La chaîne de production du médicament s’est délocalisée et recomposée au cours des deux dernières décennies sous trois effets concomitants : la désintégration verticale sous l’effet de

la concurrence, la mondialisation et le développement des marchés émergents à la fois sur le versant de l'offre et sur celui de la demande et pour finir le rehaussement des normes environnementales et sanitaires, d'abord dans les pays les plus avancées et désormais dans le reste du monde. Par conséquent, la chaîne de production est plus éclatée et ainsi moins robuste. Des « goulots d'étranglements » dans la chaîne de production se sont créés naturellement de par la concentration et la raréfaction des sites de production.

La mission a mis en évidence une absence de corrélation systématique entre choix de localisation et ruptures. La localisation lointaine des substances actives n'est pas apparue comme un facteur en soi de risque de pénurie : rien n'indique que proportionnellement, les médicaments dont la substance active est produite hors d'UE ont subi plus de ruptures de stock. Au contraire, les médicaments chimiques anciens qui ont le plus subi des ruptures de stock faisaient souvent appel à des canaux de sourcing historiques. La mission ne conclut pas à une augmentation excessive du risque de pénurie en raison de la localisation des usines de fabrication de médicaments. En effet, il apparaît que les augmentations des ruptures de stock résultent bien plus d'une mise sous tension généralisée de la chaîne de fabrication, due à la baisse des marges, à l'augmentation de la concurrence, l'optimisation de l'outil industriel et l'augmentation de la demande.

Jacques Biot a également étudié des propositions ayant vocation à maintenir ou développer l'outil industriel européen en matière de production de médicaments.

Une des recommandations de Jacques Biot est d'établir sous pilotage de l'ANSM une liste de spécialités MITM à risque fort de pénurie. Il propose de décliner ce travail en trois étapes successives : d'abord d'identifier des MITM dont l'indisponibilité entraînerait un risque grave et immédiat, ensuite de définir la criticité industrielle associée à chaque médicament puis mettre en place des mesures adaptées pour chaque MITM dont la criticité industrielle est établie.

Une autre idée de Jacques Biot est d'orienter le programme d'inspection de l'ANSM en fonction du scoring (nombre de laboratoires exploitants, nombre de sites, parts de marché,

ect) de sorte à intégrer directement le risque de pénuries dans les critères de déclenchement des inspections et/ou de délivrance du certificat de conformité.

En France, le CEPS fixe le prix du médicament, en s'appuyant sur les recommandations de la HAS, pour le marché de la ville. La fixation des prix par le CEPS a peu à peu cessé de prendre en compte les caractéristiques industrielles du médicament. Le prix du médicament, initialement fixé en considération de l'apport du médicament, décroît ensuite dans le temps sans lien avec ses coûts mais uniquement avec le niveau de concurrence et avec les contraintes budgétaires assignées au CEPS. Il est théoriquement possible que certains produits voient leur prix fixé sous leur coût de revient industriel. L'accord-cadre du CEPS prévoit une disposition censée éviter les disparitions totales de production, il s'agit de la procédure article 16 du CEPS qui vise à éviter les rentabilités négatives mais qui n'est que rarement appliquée (une trentaine de hausses en 5 ans en ville, et une dizaine à l'hôpital). L'article 18 du CEPS prévoit de prendre en compte les investissements réalisées par les entreprises pharmaceutiques dans l'UE pour la fixation initiale comme pour la révision du prix, mais c'est rarement le cas (huit cas depuis 2015). La mission considère qu'il serait pertinent de réaffirmer la vocation du CEPS à prendre en compte les considérations de stratégie industrielle.

Le versant européen est également un élément important à prendre en compte. L'UE, malgré la mise en place du marché unique, apparaît plutôt comme une somme de marchés distincts. Les pratiques de dispensation divergent d'un pays à l'autre au niveau du conditionnement secondaire et primaire et aussi au niveau des prescriptions.

Au niveau du conditionnement secondaire : s'il est compréhensible que les inscriptions sur les boîtes doivent être dans la langue officielle du pays où il est vendu, il serait utile de réduire les spécificités nationales qui proscrivent de fait les packagings bilingues et interchangeable entre les pays. En cas de pénurie, ces spécificités de packaging demandent des reconditionnements qui retardent l'arrivée des médicaments de substitution, et cela crée de plus petits marchés pour chaque type de boîte au détriment de l'économie.

Au niveau du conditionnement primaire : le conditionnement unique européen serait une avancée importante. En harmonisant les dosages et le nombre de comprimés par boîte, et en faisant figurer un QR-code sur chaque blister permettant d'obtenir en ligne toutes les

informations relatives au médicament, il deviendrait possible de servir tout le marché européen avec le même produit, et de favoriser les échanges en cas de crise.

Au niveau des prescriptions : les pratiques thérapeutiques ne sont pas harmonisées entre les pays européens, aussi bien au niveau des médicaments utilisés qu'au niveau des dosages ou des durées de traitement. Harmoniser ces pratiques permettrait là encore d'unifier progressivement le marché européen.

Ces harmonisations sont aussi un moyen d'augmenter la capacité industrielle européenne. Effectivement, il existe une perte de productivité induite par les modifications de présentation, qui impliquent de nombreuses heures perdues pour changements de format entre les lots réservés aux différents pays. Une rationalisation des présentations permettrait d'augmenter jusqu'à 10 % la capacité de production de certains médicaments en Europe. Cela reviendrait donc à rendre l'industrie européenne plus performante.

Les solutions publiques-privées pourraient être expérimentées mais leur efficacité reste à prouver, ainsi que leur capacité à répondre aux problématiques de rupture de stock. L'AGEPS (Agence générale des équipements et produits de santé) assure plusieurs missions pour le compte de l'AP-HP (Assistance publique-hôpitaux de Paris). Elle gère notamment l'approvisionnement en médicaments (passation des marchés) et la fabrication de certains médicaments et préparations pharmaceutiques au sein de l'établissement pharmaceutique de l'AP-HP. L'AGEPS a vu son portefeuille de produits se réduire drastiquement passant de plusieurs centaines de produits à une quarantaine aujourd'hui. Cette évolution s'est traduite parallèlement par une baisse de l'investissement dans l'outil industriel, les ressources humaines et la recherche. La capacité de l'AGEPS à devenir un producteur national de médicaments de dernier recours semble impossible : elle n'a pas un périmètre national, la capacité de réaction serait freinée par le recours nécessaire aux marchés publics pour les approvisionnements et la production serait nécessairement sous-traitée (compétence à trouver des sous-traitants additionnels représente un savoir-faire pas encore développé au sein de l'AGEPS). Par conséquent, l'agence ne serait pas en position de démarrer cette activité sauf à investir dans de nouvelles compétences.

Tout au long de son analyse, Jacques Biot a émis des recommandations stratégiques qui devront être traduites sur un plan opérationnel par les autorités politiques.

Afin de pallier l'absence de visibilité par les acteurs sur les maillons potentiellement fragiles de la chaîne d'approvisionnement, il est recommandé de doter l'ANSM d'un système d'information moderne et automatisée permettant la réalisation d'une cartographie détaillée et à jour de l'ensemble des étapes de production de la totalité des spécialités commercialisées. Ce système permettra d'identifier de manière prospective les spécialités pour lesquelles, indépendamment du nombre de laboratoires titulaires d'AMM, une ou plusieurs étapes de production seraient à risque car concentrées.

Une autre recommandation consiste à proposer un dispositif réglementaire adapté pour que le CEPS soit légitime à prendre en considération les perspectives industrielles et puisse moduler, annuler voire inverser les baisses de prix imposées à certaines spécialités anciennes dont le tarif de remboursement devient proche du prix de revient.

Enfin, le caractère stratégique de l'ensemble des acteurs du médicament devra être renforcé. Par exemple, pour certaines spécialités identifiées comme exposées au risque de pénurie par le système d'information de l'ANSM, il faudra procéder de manière anticipée à des appels à projets en vue de la relocalisation en Europe par des industriels, sous conditions économiques garanties à long terme.

3.4. Vers une gestion européenne des ruptures d'approvisionnement ? Situation actuelle dans l'UE et perspectives d'évolution

La dimension européenne est essentielle dans ce dossier. Les solutions pérennes ne pourront être trouvées qu'à l'échelle de l'UE.

Comme nous l'avons abordé, les pénuries de médicaments peuvent survenir pour de nombreuses raisons, telles que des difficultés de fabrication ou des problèmes affectant la qualité des médicaments qui peuvent avoir un impact sur les soins prodigués aux patients.

Dans l'UE, la plupart des pénuries de médicaments sont traitées au niveau national par les autorités nationales compétentes. Toutefois, l'EMA peut être impliquée dans certaines

situations, par exemple lorsqu'une pénurie de médicaments est liée à un problème de sécurité ou affecte plusieurs États membres⁽⁶⁵⁾.

Depuis 2016, l'EMA publie un catalogue public des pénuries évaluées par son « Committee for medicinal products for human Use » (CHMP) et / ou par le « Pharmacovigilance risk assessment committee » (PRAC), fournissant des informations claires et des recommandations, le cas échéant, aux patients, aux professionnels de santé et aux autres parties prenantes⁽⁶⁵⁾.

3.4.1. Coordination au niveau de l'UE sur la disponibilité des médicaments

L'EMA et le « Heads of medicines agencies » (HMA) ont créé en décembre 2016 une « task force » sur la disponibilité des médicaments à usage humain et vétérinaire : « HMA/EMA Task Force on Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use ».⁽⁶⁶⁾

L'objectif de cette « task force » est de développer et coordonner des actions pour une meilleure prévention, identification, gestion et communication des problèmes qui peuvent affecter la disponibilité des médicaments, en vue d'améliorer la continuité de la chaîne d'approvisionnement.

Ses priorités clés sont de⁽⁶⁵⁾ :

- chercher des moyens de minimiser les ruptures d'approvisionnement et d'éviter les pénuries en facilitant les enregistrements et la commercialisation de nouveaux médicaments en utilisant le cadre réglementaire existant (par exemple en partageant le travail et en réduisant les délais lorsque cela est possible) ;
- développer des stratégies pour améliorer la prévention et la gestion des pénuries liées aux problèmes de chaîne d'approvisionnement (en exigeant par exemple des industriels des communications sur l'état des stocks et en encourageant les meilleures pratiques) ;
- améliorer le partage d'informations et les meilleures pratiques entre les autorités réglementaires de l'UE afin de mieux coordonner les actions à travers l'UE ;

- favoriser la collaboration avec les parties prenantes et améliorer la communication des problèmes d'approvisionnement aux citoyens de l'UE.

Depuis avril 2019, la « task force » gère un programme pilote visant à établir un système SPOC (Single point of contact) afin d'améliorer le partage d'informations entre les États membres, l'EMA et la Commission européenne, relatives aux ruptures de stock importantes pour mieux prévenir et gérer les pénuries. Le partage d'informations permet notamment de savoir si des alternatives sont disponibles dans d'autres États membres.

Ainsi, la première phase pilote, mise en place d'avril à août 2019, a permis de tester le fonctionnement et l'utilité du système SPOC et du modèle de notification. Durant cette période, 24 États membres ont utilisé le système SPOC et ont déclaré 52 ruptures⁽⁶⁵⁾.

Une deuxième phase pilote sera mise en place courant 2020, afin de tester les critères d'identification des cas de rupture et des alertes qui nécessitent une action coordonnée à l'échelle européenne, ainsi que des communications publiques qui ont potentiellement un impact important sur les patients⁽⁶⁵⁾.

3.4.2. Lignes directrices à l'intention des titulaires d'AMM sur la détection et la notification des pénuries de médicaments (juillet 2019)

En juillet 2019, l'EMA et le HMA ont publié des lignes directrices à l'intention des titulaires d'AMM sur la détection et la notification des pénuries de médicaments : « Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders in the Union ».⁽⁶⁷⁾

Cette directive est basée sur une définition harmonisée d'une pénurie, comme convenu par toutes les autorités nationales compétentes et l'EMA.

Lorsqu'une pénurie se produit ou est susceptible de se produire dans un ou plusieurs États membres de l'UE, le titulaire de l'AMM doit le signaler aux autorités nationales compétentes

concernées. Si la pénurie concerne un produit autorisé par procédure centralisée, le titulaire de l'AMM doit également en informer l'EMA.

Cette directive contient un modèle de signalement à utiliser si aucun modèle n'est fourni par le pays en question.

L'EMA et le HMA avaient l'intention de commencer à mettre en œuvre ces lignes directrices dans une phase pilote à partir du premier trimestre 2020 mais cette dernière a été reportée au premier trimestre 2021 en raison de la pandémie COVID-19. L'EMA et le HMA fourniront des informations supplémentaires aux titulaires d'AMM avant de lancer la phase pilote.

Ces lignes directrices visent à faciliter la notification précoce des pénuries aux autorités nationales compétentes, en leur laissant suffisamment de temps pour prendre des dispositions d'urgence si nécessaire. Cela couvre⁽⁶⁵⁾ :

- ce qui constitue une pénurie ;
- quels problèmes les titulaires d'AMM doivent signaler ;
- qui est chargé de surveiller la disponibilité et de signaler les pénuries ;
- quand et qui notifier ;
- quelles informations inclure dans les notifications.

Néanmoins, ces lignes directrices ne couvrent pas les questions telles que le retrait des AMM, qui peuvent également affecter la disponibilité d'un médicament.

3.4.3. Lignes directrices à l'intention des autorités compétentes sur les bonnes pratiques de communication au public (juillet 2019)

En juillet 2019, l'EMA et le HMA ont publié des lignes directrices à l'intention des autorités nationales compétentes et de l'EMA sur les bonnes pratiques de communication au public sur les problèmes de disponibilité des médicaments : « Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues ». ⁽⁶⁸⁾

Cela couvre⁽⁶⁵⁾ :

- qui doit communiquer sur une pénurie de médicaments ;
- qui est le public cible ;
- quel format et quels outils de communication utiliser ;
- quelles informations et quand publier ;
- comment impliquer les parties prenantes dans la préparation et la diffusion des informations ;
- collaboration interne au sein du réseau européen de réglementation des médicaments ;
- exemples et initiatives existants qui pourraient être mis en œuvre dans d'autres États membres.

Ces lignes directrices sont basées sur une enquête réalisée par la « task force » sur la façon dont les problèmes liés aux pénuries et à la disponibilité des médicaments sont mesurés et communiqués au public dans les États membres de l'UE.

Ces deux documents, « Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders in the Union » et « Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues », jettent les bases d'une approche améliorée et harmonisée de l'UE en matière de notification et de communication des pénuries de médicaments et des problèmes de disponibilité. Ces mesures pour améliorer le signalement et la communication en cas de pénuries de médicaments ont été prises puisque qu'il s'agit d'une priorité de santé publique clé pour le réseau de l'UE.

Les pénuries de médicaments et les problèmes de disponibilité sont complexes et sans solutions rapides à court terme. Les autorités de réglementation des médicaments ne sont qu'un des nombreux acteurs impliqués dans les problèmes de disponibilité, mais elles jouent un rôle important dans la prévention et la gestion. En réunissant des experts de divers États membres de l'UE, les travaux de la « task force » jettent les bases d'une approche européenne améliorée et harmonisée pour résoudre les problèmes de disponibilité des médicaments. Sa mission est de développer et de coordonner des actions pour une meilleure prévention,

identification, gestion et communication sur les problèmes pouvant affecter la disponibilité des médicaments, afin d'améliorer la continuité de l'approvisionnement en médicaments à usage humain à travers l'Europe.

Conclusion

La réglementation a été renforcée ces dernières années pour faire face aux ruptures de stock de médicaments. Depuis 2012, il y a des obligations de déclaration et de traitement qui se sont renforcées. La loi de modernisation de santé, en 2016, a également clarifié la définition de ce que l'on appelle un MITM. Elle y a aussi ajouté des obligations de mettre en place des PGP sur certains de ces médicaments. Tout cela a pour objectif de travailler dans l'anticipation et de prévenir au maximum le risque de ruptures puisque le risque zéro n'existe pas. Dans une chaîne pharmaceutique de fabrication très complexe, on ne peut jamais garantir qu'il n'y aura pas d'incident. Il y a des incidents qui sont prévisibles, d'autres qui le sont beaucoup moins tels que des accidents climatiques ou industriels ou des crises sanitaires. Mais ce qui est sûr, c'est l'obligation de l'industrie pharmaceutique à produire un médicament 100 % conforme aux spécifications et à une réglementation internationale de manière à fournir un produit de qualité pour les patients.

Dix années de plans anti-pénurie de médicaments n'ont pas réussi à régler ce fléau éprouvé au niveau mondial. Les tensions et ruptures de stock ont atteint les 1 440 MITM en 2019, soit 30 fois plus qu'en 2008⁽²⁾.

Fin 2018, un sondage pour France Assos Santé dévoilait qu'un Français sur quatre avait déjà été confronté à une pénurie, compromettant le suivi du traitement dans la moitié des cas⁽⁴⁾. Aux premières loges, les pharmaciens déplorent perdre à la fois un temps considérable à gérer cette problématique et la confiance de leurs patients. Souvent pointés du doigt, les industriels et les grossistes-répartiteurs affirment subir, comme tout le monde, ces ruptures de stock aux origines multifactorielles.

Tous les acteurs de la chaîne ont donc proposé des solutions pour lutter contre les ruptures.

L'association nationale des étudiants en pharmacie de France (ANEPF) a suggéré en janvier 2019, parmi ses 67 propositions pour faire évoluer le métier, de permettre au pharmacien de substituer un médicament en rupture de stock par un médicament d'une autre classe

thérapeutique en accord avec le médecin ; une idée déjà évoquée par la fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) et reproposée à l'occasion de l'examen de la loi santé en mars 2019, par le biais d'un amendement. Votée à l'été 2019, la loi santé prévoit la substitution par le pharmacien en cas de rupture de stock d'un MITM prescrit par un autre médicament conformément à la recommandation établie, après consultation des professionnels de santé et des associations d'usagers du système de santé agréées, par l'ANSM et publiée sur son site internet.

En février 2019, c'était au tour du Leem de présenter son plan anti-rupture en six points⁽³⁾. Il proposait déjà l'idée d'une obligation de stockage en Europe pour les médicaments dont une pénurie entraînerait un risque vital et immédiat chez des patients atteints d'une pathologie grave et sans alternative thérapeutique, soit un volant concernant 5 à 10 % de la pharmacopée, plus restreint que celui des MITM (40 % de la pharmacopée). Le Leem proposait également la révision du tarif de certains médicaments dont le prix est trop bas pour absorber la hausse de prix des matières premières et le coût de production ; un état des lieux des sites de production en Europe pour sécuriser et améliorer l'existant, et relocaliser si nécessaire ; un meilleur partage de l'information entre tous les acteurs de la chaîne du médicament. Il plébiscite les optimisations annoncées par l'Ordre des Pharmaciens concernant le DP-Rupture.

Certaines de ces idées sont reprises dans la feuille de route du gouvernement sur le sujet⁽³⁹⁾, présentée en juillet 2019 par la ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, de manière symbolique depuis les locaux du CNOP. Au programme : DP-Ruptures élargi, renforcement de la communication pharmacien-patient, possibilité de remplacer un MITM manquant, amélioration de l'approvisionnement des officines, COPIL associant syndicats et Ordre des Pharmaciens qui a été mis en place le 23 septembre 2019 et dont les premiers travaux devaient aboutir en janvier 2020.

La première réunion du comité de pilotage sur la stratégie de prévention et de lutte contre les pénuries de médicaments s'est bien tenue le 23 septembre 2019 au ministère des Solidarités et de la Santé afin de donner le coup d'envoi à sept groupes de travail chargés de rendre des propositions d'actions en janvier 2020.

Ce comité de pilotage a pour objectif de sécuriser la chaîne de production et de distribution du médicament et se réunira trois fois par an et permettra de suivre l'évolution des sept groupes de travail, constitués autour des thèmes :

- Transparence et qualité de l'information vers les professionnels de santé et les patients ;
- Limitation de l'impact des pénuries pour les patients ;
- Optimisation des procédures d'achats en établissements de santé ;
- Prévention et régulation des pénuries ;
- Amélioration de la réponse industrielle : sécurisation de la chaîne d'approvisionnement ;
- Renforcement de la coopération européenne ;
- Groupe de réflexion transversal sur l'opportunité d'une solution public-privé de production de médicaments, en cas de pénurie.

Des conclusions étaient attendues en janvier 2020, avec des mesures de très court terme, des mesures à moyen terme et probablement à plus long terme en ce qui concerne les mesures qui devront être prises au niveau européen.

Avant que l'avant-PLFSS pour 2020 ne soit présenté, Agnès Buzyn et le Premier ministre Édouard Philippe annonçaient⁽⁴⁰⁾ déjà que le PLFSS allait intégrer de nouvelles obligations pour les entreprises du médicament, notamment de stockage, assorties à des sanctions financières. Après quelques modifications par amendements, ces nouvelles obligations ont été entérinées par le vote de la LFSS pour 2020 le 03 décembre 2019⁽⁴¹⁾.

L'article 48 de la LFSS pour 2020 instaure notamment, en premier lieu, deux nouvelles obligations à la charge des entreprises :

- Une obligation de constitution d'un stock de sécurité : Il s'agit d'une obligation pour toute entreprise exploitante de constituer un stock de sécurité destiné au marché national « *qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers*

mois glissants ». Les modalités de constitution de ces stocks seront précisées par décret en Conseil d'État.

- Une obligation d'importation : En cas de rupture d'un MITM, et après la mise en œuvre d'une procédure contradictoire, l'ANSM peut demander à une entreprise d'importer toute alternative, lorsque la rupture présente pour les patients un risque grave et immédiat, et lorsque les alternatives médicamenteuses éventuellement disponibles et les mesures communiquées ne suffisent pas à couvrir les besoins nationaux. L'entreprise « défailante » devra reverser la différence « *entre les montants remboursés par l'assurance maladie au titre de la prise en charge de l'alternative importée et ceux qui auraient résulté de la prise en charge au titre du médicament initial* ». Cette obligation d'importation s'entend « *hors les cas de force majeure* ».

En second lieu, cet article renforce les sanctions en termes de manquements et de montants avec la création de nouveaux manquements en miroir des nouvelles obligations (nouvel article L. 5423-9 du CSP).

Ces manquements sont répartis en deux catégories (article L. 5423-8 et L. 5423-9 du CSP) et assortis de sanctions financières :

- Les manquements faisant l'objet des seules sanctions financières actuelles ;
- Les manquements cités à l'article L. 5423-9 du CSP pour lesquelles la sanction financière peut être assortie d'une astreinte journalière qui peut aller jusqu'à 30 % du chiffre d'affaire journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré.

En parallèle, une mission a été confiée à l'ex-président de l'école Polytechnique et ancien de l'industrie pharmaceutique Jacques Biot. Ses analyses et recommandations concernant les causes des pénuries ont été publiées en juin 2020⁽⁶⁴⁾.

Les entreprises du médicament sont mobilisées depuis des années pour réduire les ruptures. Elles ont mis en place des mesures de suivi renforcé de leurs stocks pour anticiper les risques de rupture. Elles collaborent activement avec l'ANSM pour informer les professionnels de santé sur les situations de tensions et proposer des solutions alternatives aux patients.

Cependant, au-delà du renforcement récent de la législation qui se traduit par un accroissement statistique du nombre de déclarations, l'augmentation des ruptures d'approvisionnement est une réalité, en France comme à l'étranger.

Il s'agit de situations difficiles à prévenir car les ruptures d'approvisionnement ne dépendent ni d'une seule raison, ni d'une responsabilité unique. Elles ont au contraire des origines multifactorielles et peuvent mettre en cause chaque acteur de la chaîne du médicament : fournisseurs de matières premières, industriels producteurs, distributeurs et transporteurs, pharmaciens hospitaliers ou officinaux. La défaillance d'un maillon de cette chaîne, quel qu'il soit, peut alors avoir des répercussions sur l'ensemble de l'approvisionnement.

En conséquence, il ne sera possible de lutter efficacement contre les phénomènes de rupture qu'en engageant rapidement une réponse collective qui permette d'aborder le problème dans toutes ses dimensions.

Le renouveau de l'industrie européenne du médicament nécessitera une réponse harmonisée au sein de l'UE afin de renforcer sa position dans le monde et d'éviter tout déséquilibre entre les États.

Une telle ambition pourrait demander une intervention plus forte de la part des États et de l'UE. Ainsi, il serait optimal de piloter un tel travail au niveau de l'UE et ainsi favoriser une harmonisation des normes environnementales et apporter une réponse unique et forte de l'ensemble des pays de la zone.

La multiplication des réponses nationales pourrait déséquilibrer une situation déjà perturbée et ainsi défavoriser certains États. En effet, une compétition de normes et de dispositions facilitatrices ne sera que multiplication de facteurs affaiblissant une ambition européenne qui se doit d'être forte vis-à-vis d'un contexte international toujours plus compétitif.

Bibliographie

- ⁽¹⁾ Leem. Qu'est-ce qu'une rupture de stock de médicaments ? 07 juin 2019.
<https://www.leem.org/media/quest-ce-quune-rupture-de-stocks-de-medicaments>, consulté le 06 juillet 2019.
- ⁽²⁾ Renaud G. Gestion des pénuries de médicaments : évolutions et nouvelles obligations. Séminaire Ifis du 10 décembre 2019, Paris.
- ⁽³⁾ Leem. Pénurie de médicaments : le plan d'actions du Leem. Atelier presse 19 février 2019.
<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-Pénurie-VF.pdf>, consulté le 06 juillet 2019.
- ⁽⁴⁾ Institut BVA pour France Assos Santé. Pénuries de médicaments et de vaccins. Décembre 2018.
<https://www.france-assos-sante.org/wp-content/uploads/2019/01/Penuries-medicaments-Resultats-BVA-dec2018.pdf>, consulté le 06 juillet 2019.
- ⁽⁵⁾ Sénat. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020.
<https://www.senat.fr/rap/l19-153/l19-1538.html#toc66>, consulté le 20 juillet 2019.
- ⁽⁶⁾ Legifrance. Code de la santé publique. Article R5124-2 (version en vigueur au 12 janvier 2017).
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000033857013&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170112>, consulté le 20 juillet 2019.
- ⁽⁷⁾ Ordre National des Pharmaciens. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures.
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>, consulté le 20 juillet 2019.
- ⁽⁸⁾ Leem. Circulaire n°51365. Plan d'actions du Leem sur les ruptures de stock et d'approvisionnement du médicament. 15 février 2019.
<https://www.adherent.leem.org/login>, consulté le 29 mars 2020.
- ⁽⁹⁾ Leem. Marché Mondial. 27 septembre 2019.
<https://www.leem.org/marche-mondial>, consulté le 12 janvier 2020.
- ⁽¹⁰⁾ Leem. Atelier d'information presse. Ruptures de stock et d'approvisionnement. 20 mai 2014.

https://www.leem.org/sites/default/files/Dossier-de-presse-Atelier-presse-20-mai-2014_0.pdf, consulté le 07 juin 2020.

⁽¹¹⁾ Leem. Bilan économique. Edition 2019.

https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrigé_5.pdf, consulté le 07 juin 2020.

⁽¹²⁾ Leem. Communiqué de presse. Lutte contre les ruptures d’approvisionnement : la priorité des entreprises du médicament. 19 septembre 2019.

<https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/Communiqué%20de%20presse.pdf>, consulté le 12 janvier 2020.

⁽¹³⁾ Sénat. Point liminaire : les causes des phénomènes de « pénuries ».

<http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7373.html>, consulté le 13 avril 2020.

⁽¹⁴⁾ Leem. La production pharmaceutique c’est quoi ? 05 février 2018.

<https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>, consulté le 02 février 2020.

⁽¹⁵⁾ La revue pharma. Ruptures de stock : le ras-le-bol. 02 décembre 2019.

<https://www.revuepharma.fr/2019/12/ruptures-de-stock-le-ras-le-bol/>, consulté le 15 février 2020.

⁽¹⁶⁾ Les Echos investir. Comment les groupes pharmaceutiques se remettent des incidents de production. 21 décembre 2016.

<https://investir.lesechos.fr/pea-pme/dossiers/comment-les-groupes-pharmaceutiques-se-remettent-des-incident-de-production/comment-les-groupes-pharmaceutiques-se-remettent-des-incident-de-production-1619607.php>, consulté le 31 mars 2020.

⁽¹⁷⁾ ANSM. Valsartan - Contexte.

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Valsartan/(offset)/0), consulté le 31 mars 2020.

⁽¹⁸⁾ Le figaro. UN PLFSS « incohérent » pour les industriels du médicament. 02 octobre 2019.

<https://www.lefigaro.fr/flash-eco/un-plfss-incoherent-pour-les-industriels-du-medicament-20191002>, consulté le 31 mars 2020.

⁽¹⁹⁾ Commission Européenne. Directive 2001/83/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf, consulté le 01 février 2020.

(20) Droit de l'Union Européenne. Directive 2003/94/CE de la Commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain.

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0094&from=LV>, consulté le 01 février 2020.

(21) Legifrance. Code de la santé publique. Article L5124-6 (version en vigueur du 11 août 2004 au 27 février 2007).

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=FD54C32854F7AE8E8EF09683AEF403B8.tplgfr27s_1?idArticle=LEGIARTI000006689984&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20070226, consulté le 01 février 2020.

(22) Legifrance. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé - Article 46.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=2C935AB4C0C65B7FAD7E3A207B4124B7.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000025053584&cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 01 février 2020.

(23) Legifrance. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé - Article 47.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=2C935AB4C0C65B7FAD7E3A207B4124B7.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000025053589&cidTexte=JORFTEXT000025053440&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 01 février 2020.

(24) Legifrance. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain - Article 3.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=2C935AB4C0C65B7FAD7E3A207B4124B7.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000026426899&cidTexte=JORFTEXT000026426883&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 01 février 2020.

(25) Legifrance. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain - Article 4.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=E7772D269219F5AAA2E437A795A30873.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000026426902&cidTexte=JORFTEXT000026426883&dateTexte=29990101&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=, consulté le 01 février 2020.

(26) Legifrance. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain - Article 5.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=E7772D269219F5AAA2E437A795A30873.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000026426905&cidTexte=JORFTEXT000026426883&dateTexte=29990101&categorieLien=id&oldAction=&nbResultRech=, consulté le 01 février 2020.

(27) Legifrance. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 151.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=2C935AB4C0C65B7FAD7E3A207B4124B7.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000031913941&cidTexte=JORFTEXT000031912641&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 02 février 2020.

(28) Legifrance. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments - Article 3.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=01A5A64F275602A689BD7E6CBA4C111E.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000032922446&cidTexte=JORFTEXT000032922434&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 02 février 2020.

(29) Legifrance. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments - Article 4.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=FFF0F3C0F54FA91B12942976DC031205.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000032922448&cidTexte=JORFTEXT000032922434&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 02 février 2020.

(30) Legifrance. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments - Article 6.

https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=FFF0F3C0F54FA91B12942976DC031205.tplgfr36s_1?idArticle=JORFARTI000032922453&cidTexte=JORFTEXT000032922434&dateTexte=29990101&categorieLien=id, consulté le 02 février 2020.

(31) Legifrance. 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 code de la santé publique.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032958446&categorieLien=id>, consulté le 02 février 2020.

⁽³²⁾ Legifrance. Arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032958454&categorieLien=id>, consulté le 02 février 2020.

⁽³³⁾ Brunel A.S. Plans de gestion des pénuries de médicaments : éléments-clés des dossiers. 23 juin 2016, Paris.

⁽³⁴⁾ Legifrance. Code de la santé publique. Article L5121-31 (version en vigueur du 28 janvier 2016 au 28 décembre 2019).

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=206F4E2B7B4678B1194AF7F0E26F47B9.tplgfr36s_1?idArticle=LEGIARTI000031920909&cidTexte=LEGITEXT000006072665&categorieLien=id&dateTexte=20191227, consulté le 09 février 2020.

⁽³⁵⁾ Legifrance. Code de la santé publique. Article R5124-49-4 (version en vigueur au 23 juillet 2016).

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032924207&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160723>, consulté le 09 février 2020.

⁽³⁶⁾ Leem. Circulaire n°16-0345. Recommandations du Leem pour la constitution des plans de gestion des pénuries de médicaments. 06 octobre 2016.

<https://www.adherent.leem.org/login>, consulté le 09 février 2020.

⁽³⁷⁾ Sénat. Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins.

https://www.senat.fr/commission/missions/penurie_de_medicaments_et_de_vaccins/index.html, consulté le 06 avril 2020.

⁽³⁸⁾ Leem. Ruptures d'approvisionnement - Le Leem favorable à une concertation de tous les acteurs pour mettre en place des solutions concrètes. 29 octobre 2018.

<https://www.leem.org/presse/ruptures-dapprovisionnement-le-leem-favorable-une-concertation-de-tous-les-acteurs-pour>, consulté le 06 avril 2020.

⁽³⁹⁾ Ministère des solidarités et de la santé. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France. 09 septembre 2019.

<https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/lutter-contre-les-penuries-et-ameliorer-la-disponibilite-des-medicaments-en>, consulté le 25 avril 2020.

⁽⁴⁰⁾ Premier ministre. Communiqué de presse. 19 septembre 2019.

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2019/09/communiqu_e_de_presse_de_m._edouard_philippe_premier_ministre_-_19.09.2019.pdf, consulté le 25 avril 2020.

⁽⁴¹⁾ Sénat. Financement de la sécurité sociale pour 2020. Les étapes de la discussion.

<https://www.senat.fr/dossier-legislatif/plfss2020.html#block-timeline>, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴²⁾ M. Gérald Darmanin et Mme Agnès Buzyn. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020. 09 octobre 2019.

http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15b2296_projet-loi, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴³⁾ APM News. Parkinson : MSD écope d'une sanction financière pour la pénurie de Sinemet®. 14 janvier 2019.

<https://www.apmnews.com/nostory.php?uid=130557&objet=340856>, consulté le 26 avril 2020.

⁽⁴⁴⁾ M. Olivier Véran. PLFSS pour 2020 - (N° 2296). Amendement n°768.

<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2296/AN/768>, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴⁵⁾ Mme Stéphanie Rist. PLFSS pour 2020 - (N° 2296). Amendement n°2050.

<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2296/AN/2050>, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴⁶⁾ Assemblée nationale. Compte rendu intégral. Première séance du vendredi 25 octobre 2019.

<http://www.assemblee-nationale.fr/15/cri/2019-2020/20200042.asp#P1886465>, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴⁷⁾ Assemblée nationale. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, adopté par l'Assemblée nationale en première lecture. 29 octobre 2019.

http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15t0345_texte-adopte-seance, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴⁸⁾ Leem. Point d'étape PLFSS 2020 - Post première lecture Principaux articles sur le médicament. 22 novembre 2019.

<https://www.adherent.leem.org/login>, consulté le 15 mars 2020.

⁽⁴⁹⁾ M. Olivier Véran. PLFSS pour 2020 - (N° 2416). Amendement n°146.

<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2416/AN/146>, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵⁰⁾ M. Paul Christophe. PLFSS pour 2020 - (N° 2416). Amendement n°315.

<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2416/AN/315>, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵¹⁾ M. Joël Aviragnet. PLFSS pour 2020 - (N° 2416). Amendement n°314(Rect).

<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2416/AN/314>, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵²⁾ M. Olivier Véran. PLFSS pour 2020 - (N° 2416). Amendement n°147(Rect).

<http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2416/AN/147>, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵³⁾ Assemblée nationale. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, adopté par l'Assemblée nationale en nouvelle lecture. 26 novembre 2019.

http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/textes/l15t0353_texte-adopte-seance, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵⁴⁾ M. Jean-Marie Vanlerenberghe. PLFSS pour 2020 (Nouvelle lecture) (n°151-153). n°26.

http://www.senat.fr/amendements/2019-2020/151/Amdt_26.html, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵⁵⁾ Legifrance. Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039675317&categorieLien=id>, consulté le 20 mars 2020.

⁽⁵⁶⁾ Leem. Optimiser l'information des patients sur la disponibilité des médicaments. Workshop Ruptures du 09 juillet 2019. Séminaire Ifis du 10 décembre 2019, Paris.

⁽⁵⁷⁾ Mosi I. Chef de projet Industries de santé. Direction des Technologies en Santé. Ordre National des Pharmaciens. Entretien téléphonique le 10 juillet 2020.

⁽⁵⁸⁾ Lacroix J.M. Présentation DP-Ruptures. Décembre 2019. Séminaire Ifis du 10 décembre 2019, Paris.

⁽⁵⁹⁾ Pharmalex. Approvisionnement - Outil « DTS 500 Ruptures ». Infomail du 05 février 2020. <https://www.arcphar.com/en/e-newsletters>, consulté le 04 avril 2020.

⁽⁶⁰⁾ ANSM. Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). 23 août 2019.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>, consulté le 19 avril 2020.

⁽⁶¹⁾ ANSM. Guide d'aide à la déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). 23 août 2019.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>, consulté le 19 avril 2020.

⁽⁶²⁾ Leem. Circulaire n°19-071. Plans de gestion des pénuries des médicaments : actualisation des recommandations du Leem. 15 novembre 2019.

<https://www.adherent.leem.org/login>, consulté le 25 avril 2020.

⁽⁶³⁾ Truelle P. Panorama de la production pharmaceutique française. Décembre 2019. Séminaire Ifis du 10 décembre 2019, Paris.

⁽⁶⁴⁾ Jacques Biot. Rapport au Premier Ministre : Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. 18 juin 2020.

<https://www.vie-publique.fr/rapport/274702-mission-strategique-pour-reduire-les-penuries-de-medicaments-essentiels>, consulté le 04 août 2020.

⁽⁶⁵⁾ European Medicines Agency. Availability of medicines.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>, consulté le 02 mai 2020.

⁽⁶⁶⁾ Heads of Medicines Agencies. HMA/EMA Task Force on Availability of Authorised Medicines for Human and Veterinary Use.

<https://www.hma.eu/522.html>, consulté le 02 mai 2020.

⁽⁶⁷⁾ Heads of Medicines Agencies. Guidance on detection and notification of shortages of medicinal products for Marketing Authorisation Holders (MAHs) in the Union (EEA). 01 juillet 2019.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guidance-detection-notification-shortages-medicinal-products-marketing-authorisation-holders-mahs_en.pdf, consulté le 02 mai 2020.

⁽⁶⁸⁾ Heads of Medicines Agencies. Good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues. 04 juillet 2019.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guidance-communication-public-medicines-availability-issues_en.pdf, consulté le 02 mai 2020.

Annexes

Annexe 1 - Les étapes de discussion de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020 (n° 2019-1446 du 24 décembre 2019)

Annexe 2 - Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

Annexe 3 - Profil de risque de la chaîne d'approvisionnement

Annexe 1 - Les étapes de discussion de la Loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 (n° 2019-1446 du 24 décembre 2019)

Financement de la sécurité sociale pour 2020 (PLFSS) - La loi en construction - Sénat						26/04/2020 13:34
Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020	Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020	Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020	Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020	Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020	Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020	
PREMIÈRE PARTIE DISPOSITIONS RELATIVES À L'EXERCICE 2018	PREMIÈRE PARTIE DISPOSITIONS RELATIVES À L'EXERCICE 2018	PREMIÈRE PARTIE DISPOSITIONS RELATIVES À L'EXERCICE 2018	PREMIÈRE PARTIE DISPOSITIONS RELATIVES À L'EXERCICE 2018	PREMIÈRE PARTIE DISPOSITIONS RELATIVES À L'EXERCICE 2018	PREMIÈRE PARTIE DISPOSITIONS RELATIVES À L'EXERCICE 2018	
<p>Article 34</p> <p>I. – Le chapitre premier <i>quater</i> du titre II du livre premier de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° L'article L. 5121-29 :</p> <p>a) Après le premier alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :</p> <p>« A cette fin, tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament constitue un stock de</p>	<p>Article 34</p> <p>I. – Le chapitre <i>quater</i> du titre II du livre <i>quater</i> de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° L'article L. 5121-29 est ainsi modifié :</p> <p>a) (Alinéa sans modification)</p> <p>« A cette fin, tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament constitue un stock de</p>	<p>Article 34</p> <p>I. – (Alinéa sans modification)</p> <p>1° (Alinéa sans modification)</p> <p>a) (Alinéa sans modification)</p> <p>« A cette fin, tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament constitue un stock de</p>	<p>Article 34</p> <p>I. – (Alinéa sans modification)</p> <p>1° (Non modifié)</p>	<p>Article 48</p> <p>I. – Le chapitre <i>quater</i> du titre II du livre <i>quater</i> de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° L'article L. 5121-29 est ainsi modifié :</p> <p>a) Après le premier alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :</p> <p>« A cette fin, tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament constitue un stock de</p>	<p>Article 48</p> <p>I. – Le chapitre <i>quater</i> du titre II du livre <i>quater</i> de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° L'article L. 5121-29 est ainsi modifié :</p> <p>a) Après le premier alinéa, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :</p> <p>« A cette fin, tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament constitue un stock de</p>	<p>①</p> <p>②</p> <p>③</p> <p>④</p>
<p>https://www.senat.fr/tableau-historique/plfss2020.html</p>						Page 275 sur 546

sécurité destiné au marché national dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État en fonction de la classe thérapeutique et qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants. Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité sont tenues à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et lui sont transmises à tout moment à sa demande. » ;

b) Au deuxième alinéa, devenu le troisième, les mots : « A cet effet, » sont remplacés par les mots « En outre, » ;

sécurité destiné au marché national et situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État en fonction de la classe thérapeutique et qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants. Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité sont tenues à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et lui sont transmises à tout moment à sa demande. » ;

Amdt n° 768

b) Au début de la première phrase du second alinéa, les mots : « A cet effet, ils » sont remplacés par les mots : « En outre, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les

sécurité destiné au marché national et situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État et qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants. Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité sont tenues à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et lui sont transmises à tout moment à sa demande. » ;

Amdts n° 146, n° 315

b) (Non modifié)

sécurité destiné au marché national et situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État et qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants. Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité sont tenues à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et lui sont transmises à tout moment à sa demande. » ;

b) Au début de la première phrase du second alinéa, les mots : « A cet effet, ils » sont remplacés par les mots : « En outre, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les

sécurité destiné au marché national et situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dans une limite fixée dans des conditions définies par décret en Conseil d'État et qui ne peut excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament, calculés sur la base du volume des ventes de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants. Les informations relatives à la localisation de ce stock de sécurité sont tenues à la disposition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et lui sont transmises à tout moment à sa demande. » ;

b) Au début de la première phrase du second alinéa, les mots : « A cet effet, ils » sont remplacés par les mots : « En outre, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les

⑤

<p>entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments » ;</p> <p>Amdt n° 1705</p>	<p>1° bis A (nouveau) Après le même article L. 5121-29, il est inséré un article L. 5121-29-1 ainsi rédigé :</p> <p>Amdt n° 26 « Art. L. 5121-29-1. – Tout titulaire d’une autorisation d’importation parallèle en application de l’article L. 5124-13 est soumis à l’obligation de constitution d’un stock de sécurité destiné au marché national dans les mêmes conditions que celles prévues à l’article L. 5121-29. »</p> <p>Amdt n° 26 1° bis (Non modifié)</p>	<p>entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments » ;</p> <p>1° bis A (Alinéa supprimé)</p> <p>« Art. L. 5121-29-1. – (Alinéa supprimé)</p> <p>2° Au premier alinéa de l’article L. 5121-31, les mots : « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat » sont</p>	<p>entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments » ;</p> <p>2° Au premier alinéa de l’article L. 5121-31, les mots : « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat » sont</p>
--	---	--	--

1° bis (nouveau) Au premier alinéa de l’article L. 5121-31, les mots : « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque

2° Au premier alinéa de l’article L. 5121-31, les mots : « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat » sont

2° Au premier alinéa de l’article L. 5121-31, les mots : « pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat » sont

⑥

<p>2° L'article L. 5121-32 est remplacé par les dispositions suivantes :</p> <p>« Art. L. 5121-32. – Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock relatif à ce médicament, selon un modèle-type défini par voie réglementaire.</p> <p>« Ils mettent en place, après accord de l'agence, des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettent en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur</p>	<p>2° L'article L. 5121-32 est ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5121-32. – Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock relatif à ce médicament, dans des conditions définies par voie réglementaire.</p> <p>Amdt n° 1707</p> <p>(Alinéa sans modification)</p>	<p>grave et immédiat » sont supprimés.</p> <p>Amdt n° 314</p> <p>2° (Alinéa sans modification)</p> <p>« Art. L. 5121-32. – (Alinéa sans modification)</p> <p>« Ils mettent en place, après accord de l'agence, des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettent en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les</p>	<p>2° (Non modifié)</p>	<p>supprimés.</p> <p>3° L'article L. 5121-32 est ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5121-32. – Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock relatif à ce médicament, dans des conditions définies par voie réglementaire.</p> <p>« Ils mettent en place, après accord de l'agence, des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettent en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les</p>	<p>supprimés</p> <p>3° L'article L. 5121-32 est ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5121-32. – Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 informent dès qu'ils en ont connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock relatif à ce médicament, dans des conditions définies par voie réglementaire.</p> <p>« Ils mettent en place, après accord de l'agence, des solutions alternatives permettant de faire face à cette situation et mettent en œuvre, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, les</p>	<p>⑦</p> <p>⑧</p> <p>⑨</p>
<p>https://www.senat.fr/tableau-historique/plfss2020.html</p>	<p>Page 278 sur 546</p>					

mentionnés à l'article L. 5121-31, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné au même article L. 5121-31.

« Ils prennent, après accord de l'agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé, ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients. » ;

« Ils prennent, après accord de l'agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients. » ;

2° bis (nouveau) A
l'article L. 5121-32-1, après la référence : « L. 5121-32 », sont insérés les mots : « et du I de l'article L. 5121-33 » ;

Amdt n° 2050

3° L'article L. 5121-33 est remplacé par les dispositions suivantes :

« Art. L. 5121-33. - I. - Hors les cas de force majeure, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur pour lequel une rupture ou un risque de

3° L'article L. 5121-33 est ainsi rédigé :

« Art. L. 5121-33. - I. - Hors les cas de force majeure, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur pour lequel une rupture ou un risque de

mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné à l'article L. 5121-31.

Amdt n° 314

(Alinéa sans modification)

2° bis (Non modifié)

3° (Non modifié)

mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné à l'article L. 5121-31.

« Ils prennent, après accord de l'agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients. » ;

4° A
l'article L. 5121-32-1, après la référence : « L. 5121-32 », sont insérés les mots : « et du I de l'article L. 5121-33 » ;

5° L'article L. 5121-33 est ainsi rédigé :

« Art. L. 5121-33. - I. - Hors les cas de force majeure, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur pour lequel une rupture ou un risque de

mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries mentionné à l'article L. 5121-31.

« Ils prennent, après accord de l'agence, les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé ainsi que les mesures permettant l'information des patients, notamment par l'intermédiaire des associations de patients. » ;

4° A
l'article L. 5121-32-1, après la référence : « L. 5121-32 », sont insérés les mots : « et du I de l'article L. 5121-33 » ;

5° L'article L. 5121-33 est ainsi rédigé :

« Art. L. 5121-33. - I. - Hors les cas de force majeure, en cas de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur pour lequel une rupture ou un risque de

⑩

⑪

⑫

⑬

rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou d'un vaccin mentionné au deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, et lorsque ni les alternatives médicamenteuses éventuellement disponibles sur le territoire national, ni les mesures communiquées par l'entreprise pharmaceutique exploitante ne permettent de couvrir les besoins nationaux, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, après mise en œuvre d'une procédure contradictoire, faire procéder par l'entreprise pharmaceutique défaillante à l'importation de toute alternative médicamenteuse à proportion de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock, selon les modalités prévues à l'article L. 5124-13 et dans la limite de la durée de la rupture.

« L'entreprise

rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou d'un vaccin mentionné au deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, et lorsque ni les alternatives médicamenteuses éventuellement disponibles sur le territoire national, ni les mesures communiquées par l'entreprise pharmaceutique exploitante ne permettent de couvrir les besoins nationaux, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, après mise en œuvre d'une procédure contradictoire, faire procéder par l'entreprise pharmaceutique défaillante à l'importation de toute alternative médicamenteuse à proportion de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock, selon les modalités prévues à l'article L. 5124-13 et dans la limite de la durée de la rupture de stock.

Amdt n° 1796

« L'entreprise

rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou d'un vaccin mentionné au deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, et lorsque ni les alternatives médicamenteuses éventuellement disponibles sur le territoire national, ni les mesures communiquées par l'entreprise pharmaceutique exploitante ne permettent de couvrir les besoins nationaux, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, après mise en œuvre d'une procédure contradictoire, faire procéder par l'entreprise pharmaceutique défaillante à l'importation de toute alternative médicamenteuse à proportion de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock, selon les modalités prévues à l'article L. 5124-13 et dans la limite de la durée de la rupture de stock.

« L'entreprise

rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, ou d'un vaccin mentionné au deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, et lorsque ni les alternatives médicamenteuses éventuellement disponibles sur le territoire national, ni les mesures communiquées par l'entreprise pharmaceutique exploitante ne permettent de couvrir les besoins nationaux, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé peut, après mise en œuvre d'une procédure contradictoire, faire procéder par l'entreprise pharmaceutique défaillante à l'importation de toute alternative médicamenteuse à proportion de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock, selon les modalités prévues à l'article L. 5124-13 et dans la limite de la durée de la rupture de stock.

« L'entreprise

⑭

pharmaceutique défailante verse à la caisse nationale d'assurance maladie la différence entre les montants remboursés par l'assurance maladie au titre de la prise en charge de l'alternative importée et ceux qui auraient résulté de la prise en charge au titre du médicament initial pendant la période de rupture mentionnée au premier alinéa dans la limite de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock.

« II. – Les officines de pharmacie peuvent dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour pallier une rupture d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur sur décision du directeur général de l'agence, publiée sur son site internet. »

II. – A la première phrase de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique, les mots : « si ce

pharmaceutique défailante verse à la Caisse nationale de l'assurance maladie la différence entre les montants remboursés par l'assurance maladie au titre de la prise en charge de l'alternative importée et ceux qui auraient résulté de la prise en charge au titre du médicament initial pendant la période de rupture mentionnée au premier alinéa du présent I dans la limite de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock.

« II. – (Non modifié) »

II. – Le premier alinéa de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique est ainsi modifié :

II. – (Alinéa sans modification)

II. – (Non modifié)

pharmaceutique défailante verse à la Caisse nationale de l'assurance maladie la différence entre les montants remboursés par l'assurance maladie au titre de la prise en charge de l'alternative importée et ceux qui auraient résulté de la prise en charge au titre du médicament initial pendant la période de rupture mentionnée au premier alinéa du présent I dans la limite de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock.

« II. – Les officines de pharmacie peuvent dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour pallier une rupture d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur sur décision du directeur général de l'agence, publiée sur son site internet. »

II. – Le premier alinéa de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique est ainsi modifié :

pharmaceutique défailante verse à la Caisse nationale de l'assurance maladie la différence entre les montants remboursés par l'assurance maladie au titre de la prise en charge de l'alternative importée et ceux qui auraient résulté de la prise en charge au titre du médicament initial pendant la période de rupture mentionnée au premier alinéa du présent I dans la limite de sa part dans la couverture des besoins au cours des six mois précédant la rupture de stock.

« II. – Les officines de pharmacie peuvent dispenser au détail des médicaments disposant d'une autorisation d'importation délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour pallier une rupture d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur sur décision du directeur général de l'agence, publiée sur son site internet. »

II. – Le premier alinéa de l'article L. 5124-6 du code de la santé publique est ainsi modifié :

15

16

médicament est utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas » sont remplacés par les mots : « pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4 pour lesquels il n'existe pas ».

A la troisième phrase du même article, les mots : « Si le médicament n'est pas utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas » sont remplacés par les mots : « Si le médicament n'est pas un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas ».

1° Après le mot : « santé », la fin de la première phrase est ainsi rédigée : « pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4 pour lesquels il n'existe pas ».

1° Après le mot : « santé », la fin de la première phrase est ainsi rédigée : « pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4. »

Amdt n° 147

2° Au début de la troisième phrase, les mots : « Si le médicament n'est pas utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles elle ne disposerait pas » sont remplacés par les mots : « Si le médicament n'est pas un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné au même article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas ».

2° Le début de la troisième phrase est ainsi rédigé : « Si le médicament n'est pas un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné au même article L. 5111-4, l'information... (le reste sans changement). »

Amdt n° 147

1° Après le mot : « santé », la fin de la première phrase est ainsi rédigée : « pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4. »

1° Après le mot : « santé », la fin de la première phrase est ainsi rédigée : « pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5111-4. »

⑰

2° Le début de la troisième phrase est ainsi rédigé : « Si le médicament n'est pas un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné au même article L. 5111-4, l'information... (le reste sans changement). »

2° Le début de la troisième phrase est ainsi rédigé : « Si le médicament n'est pas un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné au même article L. 5111-4, l'information... (le reste sans changement). »

⑱

<p>III. – Le chapitre III du titre II du livre IV de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° Les 1° et 2° de l'article L. 5423-8 sont abrogés ;</p> <p>2° Après l'article L. 5423-8, il est inséré un article L. 5423-9 ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5423-9. – Constitue un manquement soumis à sanction financière :</p> <p>« 1° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national exigé par les dispositions du deuxième alinéa de l'article L. 5121-29 ;</p>	<p>lequel il n'existe ».</p> <p>III. – (Alinéa sans modification)</p> <p>1° (Non modifié)</p> <p>2° Il est ajouté un article L. 5423-9 ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5423-9. – (Alinéa sans modification)</p> <p>« 1° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-29 ;</p> <p>Amdt n° 1715</p>	<p>III. – (Alinéa sans modification)</p> <p>1° (Non modifié)</p> <p>2° (Alinéa sans modification)</p> <p>« Art. L. 5423-9. – (Alinéa sans modification)</p> <p>« 1° (Non modifié)</p>	<p>III. – (Alinéa sans modification)</p> <p>1° (Non modifié)</p> <p>2° (Alinéa sans modification)</p> <p>« Art. L. 5423-9. – (Alinéa sans modification)</p> <p>« 1° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-29 et, pour un titulaire d'une autorisation d'importation parallèle, de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché</p>	<p>III. – Le chapitre III du titre II du livre IV de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° Les 1° et 2° de l'article L. 5423-8 sont abrogés ;</p> <p>2° Il est ajouté un article L. 5423-9 ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5423-9. – Constitue un manquement soumis à sanction financière :</p> <p>« 1° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-29 ;</p>	<p>III. – Le chapitre III du titre II du livre IV de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :</p> <p>1° Les 1° et 2° de l'article L. 5423-8 sont abrogés ;</p> <p>2° Il est ajouté un article L. 5423-9 ainsi rédigé :</p> <p>« Art. L. 5423-9. – Constitue un manquement soumis à sanction financière :</p> <p>« 1° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-29 ;</p>	<p>19</p> <p>20</p> <p>21</p> <p>22</p> <p>23</p>
---	---	---	---	--	--	---

« 2° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français et qui prend la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation, ou qui a connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation, de ne pas en informer l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6, au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de la suspension ou la cessation, ou de ne pas indiquer la raison de cette action ;

« 2° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français et qui prend la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation, ou qui a connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation, de ne pas en informer l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6, au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de la suspension ou de la cessation, ou de ne pas indiquer la raison de cette action ;

« 2° (Non modifié)

national en application de l'article L. 5121-29-1 ;

Amdt n° 26

« 2° (Non modifié)

« 2° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français et qui prend la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation, ou qui a connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation, de ne pas en informer l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6, au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de la suspension ou de la cessation, ou de ne pas indiquer la raison de cette action ;

« 2° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français et qui prend la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation, ou qui a connaissance de faits susceptibles d'entraîner la suspension ou la cessation de cette commercialisation, de ne pas en informer l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6, au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de la suspension ou de la cessation, ou de ne pas indiquer la raison de cette action ;

24

<p>« 3° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel il n'existe pas d'alternatives disponibles sur le marché français, d'en cesser la commercialisation avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6 ;</p> <p>« 4° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas informer immédiatement l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de toute action qu'il a engagée pour en suspendre la commercialisation en cas d'urgence ou pour en retirer un lot déterminé, en</p>	<p>Amdt n° 1739</p> <p>« 3° (Non modifié)</p> <p>« 4° (Non modifié)</p>	<p>« 3° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 d'en cesser la commercialisation avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6 ;</p> <p>Amdt n° 147</p> <p>« 4° (Non modifié)</p>	<p>« 3° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, d'en cesser la commercialisation avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6 ;</p> <p>« 4° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas informer immédiatement l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de toute action qu'il a engagée pour en suspendre la commercialisation en cas d'urgence ou pour en retirer un lot déterminé, en</p>	<p>« 3° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, d'en cesser la commercialisation avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6 ;</p> <p>« 4° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas informer immédiatement l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de toute action qu'il a engagée pour en suspendre la commercialisation en cas d'urgence ou pour en retirer un lot déterminé, en</p>	<p>« 3° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, d'en cesser la commercialisation avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5124-6 ;</p> <p>« 4° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament, de ne pas informer immédiatement l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de toute action qu'il a engagée pour en suspendre la commercialisation en cas d'urgence ou pour en retirer un lot déterminé, en</p>	<p>25</p> <p>26</p>
<p>https://www.senat.fr/tableau-historique/plfss2020.html</p>					<p>Page 285 sur 546</p>	

méconnaissance des dispositions du second alinéa de l'article L. 5124-6 ;

« 5° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel, du fait de ses caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31 :

« a) De ne pas respecter l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries permettant de prévenir et pallier toute rupture de stock figurant à l'article L. 5121-31, ou

« 5° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel, du fait de ses caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31 :

« a) De ne pas respecter l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries permettant de prévenir et pallier toute rupture de stock prévu à l'article L. 5121-31 :

Amdt n° 1794

« 5° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31 :

Amdt n° 314

« a) (Non modifié)

méconnaissance des dispositions du second alinéa du même article L. 5124-6 ;

« 5° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31 :

« a) De ne pas respecter l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries permettant de prévenir et pallier toute rupture de stock prévu au même article L. 5121-31 :

méconnaissance des dispositions du second alinéa de l'article L. 5124-6 ;

« 5° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31 :

« a) De ne pas respecter l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries permettant de prévenir et pallier toute rupture de stock prévu à l'article L. 5121-31 :

méconnaissance des dispositions du second alinéa de l'article L. 5124-6 ;

« 5° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31 :

« a) De ne pas respecter l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un plan de gestion des pénuries permettant de prévenir et pallier toute rupture de stock prévu à l'article L. 5121-31 :

27

28

<p>« b) De ne pas déclarer à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions de l'article L. 5121-31, la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries, ou</p>	<p>« b) Ou de ne pas déclarer à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions de l'article L. 5121-31, la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries</p>	<p>« b) (Non modifié)</p>	<p>« b) Ou de ne pas déclarer à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions de l'article L. 5121-31, la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries</p>	<p>« b) Ou de ne pas déclarer à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions de l'article L. 5121-31, la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries</p>	<p>« b) Ou de ne pas déclarer à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en méconnaissance des dispositions de l'article L. 5121-31, la liste des médicaments pour lesquels il élabore un plan de gestion des pénuries</p>	<p>29</p>
<p>« c) De ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock, ou</p>	<p>« c) Ou de ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock</p>	<p>« c) (Non modifié)</p>	<p>« c) (Non modifié)</p>	<p>« c) Ou de ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock</p>	<p>« c) Ou de ne pas prévoir dans le plan de gestion des pénuries des mesures suffisantes permettant de faire face à une situation de rupture de stock</p>	<p>30</p>
<p>« d) De ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture exigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application des dispositions du I de l'article L. 5121-33 ;</p>	<p>« d) Ou de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock exigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application des dispositions du I de l'article L. 5121-33 ;</p>	<p>« d) (Supprimé)</p>	<p>« d) (Supprimé)</p>	<p>« d) (Supprimé)</p>	<p>« d) (Supprimé)</p>	<p></p>
<p>Amdt n° 1798</p>	<p>Amdt n° 1798</p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>	<p></p>
<p>« 5° bis (nouveau) Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant</p>	<p>« 5° bis (nouveau) Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant</p>	<p>« 5° bis (nouveau) Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant</p>	<p>« 5° bis (Non modifié)</p>	<p>« 6° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un</p>	<p>« 6° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant soit un</p>	<p>31</p>

<p>« 6° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 :</p>	<p>« 6° (Alinéa sans modification)</p>	<p>soit un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel, du fait de ses caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock exigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application du I de l'article L. 5121-33 ;</p>	<p>« 6° (Non modifié)</p>	<p>médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel, du fait de ses caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock exigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application du I de l'article L. 5121-33 ;</p>	<p>médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 pour lequel, du fait de ses caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, soit un vaccin mentionné au b du 6° de l'article L. 5121-1 dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé en application du deuxième alinéa de l'article L. 5121-31, de ne pas procéder à l'importation d'une alternative au médicament en rupture de stock exigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application du I de l'article L. 5121-33 ;</p>	<p>②</p>
<p>« a) De ne pas informer</p>	<p>« a) De ne pas informer</p>	<p>Amdt n° 314</p>	<p>« 6° (Non modifié)</p>	<p>« 7° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 :</p>	<p>« 7° Le fait, pour un titulaire d'autorisation de mise sur le marché ou une entreprise pharmaceutique exploitant un médicament d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5111-4 :</p>	<p>②</p>
<p>https://www.senat.fr/tableau-historique/plfss2020.html</p>				<p>« a) De ne pas informer</p>	<p>« a) De ne pas informer</p>	<p>Page 288 sur 546</p>

dès qu'il en a connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament, en méconnaissance des dispositions du premier alinéa de l'article L. 5121-32, ou :

« b) S'il a procédé à cette information, de ne pas mettre en œuvre, le cas échéant, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries exigé en application de l'article L. 5121-31, ou :

« c) De ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients prévues par le troisième alinéa de l'article L. 5121-32. »

IV. – A l'article L. 5471-1 du code de la santé publique :

1° Au I, après la référence : « L. 5423-8 », il est ajoutée la référence : « ,

dès qu'il en a connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament, en méconnaissance du premier alinéa de l'article L. 5121-32 :

« b) Ou, s'il a procédé à cette information, de ne pas mettre en œuvre, le cas échéant, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries exigé en application de l'article L. 5121-31 :

« c) Ou de ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients prévues au dernier alinéa de l'article L. 5121-32. »

IV. – L'article L. 5471-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au I, après la référence : « L. 5423-8 », est insérée la référence : « ,

IV. – (Non modifié)

IV. – (Non modifié)

dès qu'il en a connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament, en méconnaissance du premier alinéa de l'article L. 5121-32 :

« b) Ou, s'il a procédé à cette information, de ne pas mettre en œuvre, le cas échéant, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries exigé en application de l'article L. 5121-31 :

« c) Ou de ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients prévues au dernier alinéa de l'article L. 5121-32. »

IV. – L'article L. 5471-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au I, après la référence : « L. 5423-8 », est insérée la référence : « ,

dès qu'il en a connaissance l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de tout risque de rupture de stock ou de toute rupture de stock sur ce médicament, en méconnaissance du premier alinéa de l'article L. 5121-32 :

« b) Ou, s'il a procédé à cette information, de ne pas mettre en œuvre, le cas échéant, les mesures prévues dans le plan de gestion des pénuries exigé en application de l'article L. 5121-31 :

« c) Ou de ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients prévues au dernier alinéa de l'article L. 5121-32. »

IV. – L'article L. 5471-1 du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° Au I, après la référence : « L. 5423-8 », est insérée la référence : « ,

33

34

35

36

37

L. 5423-9 » ;

2° Le II est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Par dérogation au premier alinéa du présent II, pour les manquements mentionnés à l'article L. 5423-9, l'agence peut assortir cette sanction financière d'une astreinte journalière pour chaque jour de rupture d'approvisionnement constaté qui ne peut être supérieure à 30 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré. » ;

3° Au deuxième alinéa du III, les mots : « aux 1° à 3° de l'article L. 5423-8 » sont remplacés par les mots : « au 3° de l'article L. 5423-8 » et après les mots : « l'article L. 5423-8, », sont ajoutés les mots : « à l'article L. 5423-9, ».

V. - Le 1° du I du présent article entre en

L. 5423-9 » ;

2° (Alinéa sans modification)

« Par dérogation au premier alinéa du présent II, pour les manquements mentionnés à l'article L. 5423-9, l'agence peut assortir cette sanction financière d'une astreinte journalière pour chaque jour de rupture d'approvisionnement constaté, qui ne peut être supérieure à 30 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré. » ;

3° Au deuxième alinéa du III, les références : « aux 1° à 3° » sont remplacées par la référence : « au 3° » et, après la référence : « L. 5423-8, », est insérée la référence : « à l'article L. 5423-9, ».

V. - (Non modifié)

V. - Le 1° du I et le troisième alinéa du 2° du III

V. - (Non modifié)

L. 5423-9 » ;

2° Le II est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Par dérogation au premier alinéa du présent II, pour les manquements mentionnés à l'article L. 5423-9, l'agence peut assortir cette sanction financière d'une astreinte journalière pour chaque jour de rupture d'approvisionnement constaté, qui ne peut être supérieure à 30 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré. » ;

3° Au deuxième alinéa du III, les références : « aux 1° à 3° » sont remplacées par la référence : « au 3° » et, après la référence : « L. 5423-8, », est insérée la référence : « à l'article L. 5423-9, ».

V. - Le 1° du I et le troisième alinéa du 2° du III

L. 5423-9 » ;

2° Le II est complété par un alinéa ainsi rédigé : 38

« Par dérogation au premier alinéa du présent II, pour les manquements mentionnés à l'article L. 5423-9, l'agence peut assortir cette sanction financière d'une astreinte journalière pour chaque jour de rupture d'approvisionnement constaté, qui ne peut être supérieure à 30 % du chiffre d'affaires journalier moyen réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré. » ; 39

3° Au deuxième alinéa du III, les références : « aux 1° à 3° » sont remplacées par la référence : « au 3° » et, après la référence : « L. 5423-8, », est insérée la référence : « à l'article L. 5423-9, ».

V. - Le 1° du I et le troisième alinéa du 2° du III 41

vigueur le 30 juin 2020.

Article 35

Le quatrième alinéa de l'article L. 223-1-1 du code de l'action sociale et des familles est remplacé par les dispositions suivantes :

« Un bilan de santé est obligatoirement réalisé à l'entrée du mineur dans le dispositif de protection de l'enfance. Ce bilan de santé permet d'engager un suivi médical régulier et coordonné. Il identifie les besoins de soins permettant d'améliorer l'état de santé physique et psychique de l'enfant, qui doivent être intégrés au projet pour l'enfant. Il est pris en charge par l'assurance maladie. »

Article 35

Le quatrième alinéa de l'article L. 223-1-1 du code de l'action sociale et des familles est ainsi rédigé :

« Un bilan de santé et de prévention est obligatoirement réalisé à l'entrée du mineur dans le dispositif de protection de l'enfance. Ce bilan est réalisé dès le début de la mesure, pour tous les enfants accompagnés par l'aide sociale à l'enfance ou par la protection judiciaire de la jeunesse. Ce bilan permet d'engager un suivi médical régulier et coordonné. Il identifie les besoins de prévention et de soins permettant d'améliorer l'état de santé physique et psychique de l'enfant, qui doivent être intégrés au projet pour l'enfant. Il est pris en charge par l'assurance maladie. »

entrent en vigueur le 30 juin 2020.

Amdt n° 262

Article 35

(Alinéa sans modification)

« Un bilan de santé et de prévention est obligatoirement réalisé à l'entrée du mineur dans le dispositif de protection de l'enfance. Ce bilan est réalisé dès le début de la mesure, pour tous les mineurs accompagnés notamment par l'aide sociale à l'enfance ou par la protection judiciaire de la jeunesse. Il permet d'engager un suivi médical régulier et coordonné. Il identifie les besoins de prévention et de soins permettant d'améliorer l'état de santé physique et psychique de l'enfant, qui doivent être intégrés au projet pour l'enfant. Il est pris en charge par l'assurance maladie. »

Article 35

(Conforme)

entrent en vigueur le 30 juin 2020.

Article 49

Le quatrième alinéa de l'article L. 223-1-1 du code de l'action sociale et des familles est ainsi rédigé :

« Un bilan de santé et de prévention est obligatoirement réalisé à l'entrée du mineur dans le dispositif de protection de l'enfance. Ce bilan est réalisé dès le début de la mesure, pour tous les mineurs accompagnés notamment par l'aide sociale à l'enfance ou par la protection judiciaire de la jeunesse. Il permet d'engager un suivi médical régulier et coordonné. Il identifie les besoins de prévention et de soins permettant d'améliorer l'état de santé physique et psychique de l'enfant, qui doivent être intégrés au projet pour l'enfant. Il est pris en charge par l'assurance maladie. »

entrent en vigueur le 30 juin 2020.

Article 49

Le quatrième alinéa de l'article L. 223-1-1 du code de l'action sociale et des familles est ainsi rédigé :

« Un bilan de santé et de prévention est obligatoirement réalisé à l'entrée du mineur dans le dispositif de protection de l'enfance. Ce bilan est réalisé dès le début de la mesure, pour tous les mineurs accompagnés notamment par l'aide sociale à l'enfance ou par la protection judiciaire de la jeunesse. Il permet d'engager un suivi médical régulier et coordonné. Il identifie les besoins de prévention et de soins permettant d'améliorer l'état de santé physique et psychique de l'enfant, qui doivent être intégrés au projet pour l'enfant. Il est pris en charge par l'assurance maladie. »

①

②

Annexe 2 - Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

<p>ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</p> <p>Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)</p> <p style="text-align: center;">VOLET 1</p> <p><i>Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5</i></p>	<p>à retourner par e-mail à l'adresse :</p> <p style="text-align: center;">rupture-stock@ansm.sante.fr</p>
<p><i>Ce formulaire doit être rempli pour une seule spécialité ou gamme de spécialités. Si une gamme est concernée, remplir les paragraphes 2-3-6-7 pour chaque spécialité de la gamme.</i></p> <p>Version de la déclaration: <input type="checkbox"/> initiale <input type="checkbox"/> suivi – référence ANSM du dossier : aaaa -RS- xxx</p>	
<p>1. Informations générales</p>	
<p>Nom et adresse de l'exploitant : <i>(Lieu d'exercice du pharmacien responsable)</i></p>	
<p>Pharmacien responsable :</p> <p>Tél :</p> <p>Tél portable :</p> <p>Mail :</p>	<p>Personne en charge du dossier : <i>(le cas échéant)</i></p> <p>Tél :</p> <p>Tél portable :</p> <p>Mail :</p>
<p>Date de déclaration par l'exploitant : Cliquez ici pour entrer une date.</p>	
<p>2. Informations produit</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation : • DCI : • Code ATC du produit : 	
<p>3. Indications thérapeutiques du produit</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Préciser les indications pour lesquelles la rupture ou le risque de rupture du médicament entraîne un risque de santé publique : 	
<p>4. Alternative(s)</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Avez-vous connaissance de l'existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses ? <p>Ville : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, lesquelles :</p> <p>Hôpital : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, lesquelles :</p>	
<p>Formulaire ANSM – SURV_DQRS_FOR05 V02 (aout 2019) Page 1 / 5</p>	

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	à retourner <i>par e-mail</i> à l'adresse : rupture-stock@ansm.sante.fr
Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)	
VOLET 1	

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

5. Cause de la rupture ou du risque de rupture
<ul style="list-style-type: none"> • Préciser la ou les causes de la rupture en détaillant le contexte

6. Distribution en France de la spécialité
<input type="checkbox"/> Ville <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : ○ Part de marché : <input type="checkbox"/> Hôpital <ul style="list-style-type: none"> ○ Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : ○ Part de marché :

7. Rupture ou risque de rupture
<input type="checkbox"/> Ville <ul style="list-style-type: none"> ○ Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : ○ Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. ○ (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. ○ Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. <input type="checkbox"/> Hôpital <ul style="list-style-type: none"> ○ Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : ○ Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. ○ (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée : Cliquez ici pour entrer une date. ○ Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date.

8. Distribution hors France de la même spécialité
<input type="checkbox"/> Hors UE Pays : <input type="checkbox"/> UE Pays :

Date et Signature du Pharmacien Responsable : Cliquez ici pour entrer une date.

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

VOLET 2

à retourner **par e-mail** à l'adresse :

rupture-stock@ansm.sante.fr

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

Version de la déclaration: initiale
 suivi – référence ANSM du dossier : **aaaa -RS- xxx**

1. Pour chaque indication pour laquelle la rupture du médicament entraîne un risque de santé publique, préciser les alternatives disponibles

• Indication(s) de l'AMM : *(dupliquer le champ autant de fois qu'il existe d'indications)*

• Votre produit fait-il l'objet d'un PGP? non oui

○ Si non : justifier l'absence de PGP :

○ Si oui : transmettre les éléments du PGP prévoyant les mesures palliatives

Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses

Ville : non oui

Si oui, lesquelles : *(dénomination complète et parts de marché estimées incluant les spécialités génériques)*

Hôpital : non oui

Si oui, lesquelles : *(dénomination complète et parts de marché estimées, incluant les spécialités génériques)*

• Existe-t-il un usage hors AMM justifié? non oui

2. Solutions palliatives proposées

a. Possibilité de contingentement

1 - quantitatif : non oui

Si oui, expliciter les modalités prévues

2 - qualitatif : non oui

Si oui, expliciter les modalités prévues

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

VOLET 2

à retourner **par e-mail** à l'adresse :

rupture-stock@ansm.sante.fr

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

3 - restriction du circuit de distribution uniquement à la ville uniquement à l'hôpital

b. Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la même spécialité au sein de votre laboratoire

c. Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une même spécialité initialement destinés à d'autres marchés de UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition/importation)

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité :

- Type d'AMM :

- spécialité identique non oui (si non, préciser : dispositif d'administration différent, présentation différente....)

d. Possibilité de recours à une autre spécialité disponible à l'étranger (spécialité qui n'appartient pas à votre laboratoire)

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité :

- Type d'AMM :

- spécialité identique non (si non, préciser la différence) oui

e. Possibilité de re-mobilisation de stocks (hôpitaux, grossistes-répartiteurs)

f. Autres

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)

VOLET 2

à retourner **par e-mail** à l'adresse :

rupture-stock@ansm.sante.fr

Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

3. Informations

Information proposée (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...)

Joindre une copie des projets de documents d'information

Date et Signature du Pharmacien Responsable :

Cliquez ici pour entrer une date.

Annexe 3 - Profil de risque de la chaîne d'approvisionnement

Éléments de fragilité / causes possibles de rupture	Critères à prendre en compte (à titre indicatif - non exhaustif)	Définition des niveaux de risque / vraisemblance d'une défaillance				Évaluation du laboratoire (1, 2, 3, 4)	COMMENTAIRES (préciser les points sensibles et principaux éléments justifiant le niveau de risque évalué)
		1 - Très Faible	2 - Faible	3 - Moyen	4 - Important		
Approvisionnement en substances actives	<p>PROCESSUS DE FABRICATION:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité des composants et intermédiaires - Robustesse / sensibilité du procédé (ex. étapes critiques), historique défauts qualité... <p>Fournisseurs ACTIFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiabilité : organisation, historique et niveau de qualité... - Capacité et flexibilité de production : Historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement si incident qualité ou besoin additionnel... <p>ALTERNATIVES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Source unique ou existence de fournisseurs alternatifs rapidement utilisables ? 	<p>Défaillance de l'approvisionnement peu vraisemblable : Fournisseur fiable (évalué plusieurs sources sont déjà actives), historique robuste, pas de fragilité particulière des processus.</p>	<p>Défaillance possible du fait de points de fragilité identifiés, mais des mesures de prévention efficaces sont en place (plans d'actions préventives du fournisseur, évalué au moins une source alternative est active...).</p>	<p>Défaillance possible, sans mesures de prévention suffisamment efficaces pour traiter les points de fragilité identifiés. Une pollution est toutefois possible (ex. au moins une source alternative est identifiée et activable rapidement).</p>	<p>Défaillance possible, sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de pollution possible (pas de source alternative identifiée ou activable).</p>	Substances actives	
Approvisionnement en autres composants critiques (excipients, dispositifs intégrés à la spécialité...)						Autres composants critiques	
Processus de fabrication du produit fini (risques particuliers, étapes critiques)	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité des composants et intermédiaires - Type de production (ex. bioproduction, MTL...) - Robustesse / sensibilité du procédé - points de fragilité - Durée du cycle de production - Historique déviations / défauts qualité - Points sensibles stockage/transport... 	<p>Défaillance peu vraisemblable, pas de point de fragilité particulier</p>	<p>Points de fragilité identifiés mais la probabilité d'une défaillance impactant l'approvisionnement est limitée par des mesures préventives</p>	<p>Points de fragilité particuliers, pas totalement adressés ou adressables, une défaillance impactant l'approvisionnement est possible.</p>	<p>Points de fragilité significatifs, production sensible / à risque.</p>	Processus de fabrication Produit fini	
Chaîne d'approvisionnement du produit fini	<p>FRAGMENTATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complexité de la supply chain : Mapping bien établi et connu ? - Nombre de sites intervenants, sous-traitance en chaîne... <p>SITES FABRICANTS ACTIFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fiabilité : organisation, historique et niveau de qualité... - Capacité et flexibilité de production : Historique de retards rencontrés, délai de réapprovisionnement si incident qualité ou besoin additionnel... <p>ALTERNATIVES:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fabricant unique ou sites alternatifs ? Actifs ou juste enregistrés ? 	<p>Défaillance peu vraisemblable : Supply chain bien établie et robuste, fournisseur fiable (évalué plusieurs sources sont déjà actives).</p>	<p>Défaillance possible du fait de points de complexité / fragilité identifiés mais des mesures de prévention efficaces sont en place évalué au moins une source alternative est active.</p>	<p>Défaillance possible, points de complexité / fragilité pas totalement adressés. Une pollution est toutefois possible (ex. au moins une source alternative est activable rapidement).</p>	<p>Défaillance possible, sans mesure de prévention suffisamment efficace ni de pollution possible (pas de source alternative identifiée ou activable).</p>	Chaîne d'appro du Produit fini	
Éléments de marché, variabilité...	<ul style="list-style-type: none"> - Variabilité des ventes globales / impact des fluctuations sur l'approvisionnement destiné à la France - Variabilité des ventes nationales (saisonnalité, exposition à des pics de consommation...) - Existence de produits d'autres laboratoires dont le rupture aurait un impact important sur le produit considéré. - Quantité/ nombre de lots sur le marché français (impact sur le risque de rupture en cas de rappel de lot). 	<p>Défaillance peu vraisemblable : consommation stable, marché partagé/lecteurs multiples, probabilité de rupture limitée si rappel de lot...</p>	<p>Demande assez stable mais défaillance possible en cas d'événement particulier (ex. défaillance d'un concurrent, rappel de plusieurs lots).</p>	<p>Demande assez instable, évalué le volume du stock peut être significativement impacté par des aléas extérieurs (demande globale, défaillance d'un acteur majeur...)</p>	<p>Niveau de stock très exposé aux aléas.</p>	Éléments de marché, variabilité	

SERMENT DE GALIEN

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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



EROL Selin

Optimisation de la disponibilité du médicament : lutte contre les ruptures de stock et les tensions d'approvisionnement

Th. D. Pharm., Rouen, 2020, 155 p.

RESUME

Des difficultés d'approvisionnement en médicaments surviennent de plus en plus fréquemment en ville et à l'hôpital, avec des conséquences sur la qualité des soins induisant parfois une perte de chance pour les patients concernés. Bien que les causes des ruptures de stock de médicaments soient très multifactorielles, une des causes majeures porte sur un déséquilibre de l'offre et de la demande, reflet d'une situation de tension de marché. Cette situation n'est pas propre à la France et concerne d'autres marchés, dans les pays développés comme dans les pays émergents.

Face à cette situation qui inquiète légitimement les soignants et les patients, les autorités sanitaires, administratives et politiques, en concertation avec les industriels, ne sont pas restées sans réagir et ont développé un arsenal de mesures visant à pallier, les situations de rupture de stock lorsqu'elles se présentent. Ces mesures ont été développées dans une feuille de route publiée par le Ministère des Solidarités et de la Santé, complétées par des mesures inscrites dans la LFSS pour 2020.

Les mesures en vigueur visent pour l'essentiel à exiger une information anticipée des autorités à l'initiative des industriels concernés, à imposer la constitution de stock de sécurité, à favoriser la recherche de sources d'approvisionnement alternatives, et à identifier les stratégies thérapeutiques de substitution en cas de pénurie avérée. Dans une logique à plus long terme, une réflexion stratégique a été engagée de manière à définir les actions de nature industrielle et économique propres à éviter la survenue de ces ruptures.

Des propositions pourraient être utilement considérées telles que : la relocalisation en Europe de la production de matières premières stratégiques, le développement des capacités de production européennes par des politiques incitatives, le développement de conditionnements multi-pays pour faciliter la circulation intra-européenne des produits et l'harmonisation de certaines règles européennes.

MOTS CLES : Rupture - Tension - Approvisionnement - Pénurie - Médicament

JURY :

Président du jury : M. VERITE Philippe, responsable Filière Industrie
Membres du jury : M. CHENEAU Frédéric, directeur de thèse, Pharmacien Responsable Teva Santé
Mme CONCE-CHEMTOB Marie-Catherine, maître de conférences en législation et économie de la santé

DATE DE SOUTENANCE : 09 octobre 2020