



HAL
open science

Vers une généralisation des pénuries de médicaments : quels enjeux et obligations pour les acteurs?

Lucile Pescay

► To cite this version:

Lucile Pescay. Vers une généralisation des pénuries de médicaments : quels enjeux et obligations pour les acteurs?. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03472051

HAL Id: dumas-03472051

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472051>

Submitted on 9 Dec 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 1^{er} OCTOBRE 2021

PAR

Mlle Lucile PESCAY

Née le 12 Juillet 1995 à Bagnols sur Cèze

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**VERS UNE GENERALISATION DES PENURIES DE
MEDICAMENTS : QUELS ENJEUX ET
OBLIGATIONS POUR LES ACTEURS ?**

JURY :

Président : Dr. Alain NICOLAY

Membres : Dr. Véronique ANDRIEU

Dr. Anton BEREZHKO

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Docteur Alain NICOLAY,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

A Madame le Docteur Véronique ANDRIEU,

Pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité, pour votre aide et votre soutien dans la préparation de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Anton BEREZHKO,

Pour l'honneur que tu me fais en acceptant d'être membre de mon jury de thèse.

Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ta confiance durant mon stage de 6^{ème} année. Et merci encore aujourd'hui pour ta bienveillance à mon égard et pour ton soutien lors de cette journée si importante.

A mes proches

A ma mère,

Sans ta présence et tes encouragements je n'en serais pas là aujourd'hui. Tu as vécu mes joies et mes réussites mais également mes moments de doutes. Tu as toujours su trouver les bons mots, je te suis tellement reconnaissante pour tout le soutien que tu m'as apporté durant ces longues années.

A mon père,

Merci pour m'avoir donné l'opportunité de faire ces études, pour m'avoir encouragée tout au long de ces années et encore aujourd'hui pour me guider dans mon parcours professionnel.

A ma sœur,

Ma petite sœur, merci pour tous ces moments que nous partageons malgré la distance et pour me faire autant rire. Tu as toujours cru en moi et tu réponds encore aujourd'hui présente. J'attends avec impatience de pouvoir à mon tour participer à ta remise de diplôme.

A Arnaud,

Tu fais aujourd'hui partie de mon quotidien et de ma vie, alors merci pour ta présence et pour m'avoir poussée et motivée avec humour ces derniers temps. Tout simplement merci d'être toi et pour tout le bonheur que tu m'apportes au quotidien depuis plus de deux ans.

A mes amies

A Tess,

Mon binôme d'études mais aussi de cœur vers qui je sais que je peux me tourner en toutes circonstances. Que de chemins parcourus depuis le jour où nous nous sommes rencontrées dans cette salle de TP. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté, pour tes conseils et tout simplement pour notre amitié.

Aux filles, Clémence, Mathilde, Anaïs et Cléa,

Sans qui ces études auraient été beaucoup moins drôles. Merci pour tous ces moments passés ensemble, les soirées, les galas, les week-ends ... Même si la vie de grand nous rattrape et que nous sommes aux quatre coins de la France (et de la Réunion) je sais que nous serons toujours là les unes pour les autres.

A Eléa,

Mon amie depuis quatorze ans maintenant et pour toujours, merci pour nos fous rires, pour ton optimisme et pour avoir toujours été là pour moi.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des figures.....	14
Glossaire	15
INTRODUCTION	17
PARTIE 1 : Les principaux acteurs impliqués dans le circuit du médicament	19
I. Dans un contexte de pénurie de médicaments	19
A. L'évolution en quelques chiffres	19
B. Catégories de médicaments touchés	20
II. Différents types d'indisponibilité des médicaments : définitions	21
A. Définition d'une rupture d'approvisionnement par le CSP	21
B. Rupture de stock	22
C. Rupture de la chaîne de distribution	22
D. Tension d'approvisionnement	23
III. Le circuit du médicament	23
A. Un monopole de fabrication et de distribution : les établissements pharmaceutiques.....	23
B. Les acteurs majeurs impliqués.....	24
1. L'exploitant.....	24
2. Le fabricant.....	24
3. Le dépositaire	25
4. Le grossiste répartiteur	25
5. L'importateur	25
6. L'ANSM	25
C. Vulnérabilité de la chaîne de fabrication et de distribution du médicament	27
1. Le circuit de distribution à l'officine	28
2. Le circuit de distribution pour les PUI des établissements de santé et médico-sociaux.....	29
D. Le DP-Rupture pour une meilleure communication et coordination entre les différents acteurs	29
1. Objectifs et mise en œuvre	29
2. Fonctionnement	30
PARTIE 2 : Des causes multifactorielles à l'origine des ruptures de flux des médicaments. 31	
I. Causes d'origine industrielle	31
A. L'impact de la mondialisation : un phénomène de complexification du circuit du médicament.....	31

1.	La délocalisation des matières premières hors Europe fragilise la chaîne de fabrication et de distribution.....	31
2.	La raréfaction des fournisseurs en substance active fragilise son approvisionnement en Europe	32
3.	Des sites de fabrication de produits finis multi-destinations	32
B.	L'étape de production : des variabilités aux conséquences lourdes.....	33
1.	Le principe du « zéro stock » générateur de tensions d'approvisionnement	33
2.	L'instabilité et l'augmentation de la demande rendent difficile l'anticipation	34
3.	Des difficultés de production multifactorielles	35
II.	Causes d'origine réglementaire	36
A.	Une tendance au durcissement des normes et exigences réglementaires	37
1.	Les normes de qualité	37
2.	L'introduction régulière de nouvelles exigences réglementaires.....	38
B.	La difficulté à documenter et gérer les variations du dossier d'AMM.....	38
III.	Causes d'origine économique.....	40
A.	Face à une perte de rentabilité : arrêt de production de certaines spécialités	40
1.	L'arrivée des génériques.....	41
2.	Une haute régulation et fixation du prix des médicaments destinés au marché de ville	41
3.	Un effet de « ciseau » entre la baisse continue des prix et l'augmentation des coûts de production	42
4.	Un phénomène légal en Europe : le commerce parallèle	42
B.	A l'hôpital : un système d'appel d'offre favorisant le « mono-sourcing »	44
IV.	La pandémie de COVID-19 : un exemple alarmant de la fragilité de la chaîne d'approvisionnement en situation de crise.....	45
A.	L'exemple des curares : 1 ^{ère} classe thérapeutique touchée.....	45
1.	Une demande exponentielle	45
2.	Une production à flux tendu	46
B.	Les mesures prises par les Autorités en France	46
1.	Importation de spécialités destinées au marché étranger.....	46
2.	Recours à des spécialités à usage vétérinaire	47
3.	L'Etat prend la main sur l'achat de 5 molécules : 3 curares et 2 hypnotiques	48
4.	Recommandations.....	49
PARTIE 3 : Encadrement de l'approvisionnement en médicaments : quelles mesures et quelles perspectives d'évolution ?.....		51
I.	Cadre législatif et réglementaire, évolution et obligations qui en découlent.....	53
A.	Droit communautaire européen applicable.....	53

B.	Cadre juridique français avant 2011	54
C.	Transposition en droit français de la Directive : loi Bertrand dite « loi médicament » loi n°2011-2012	55
D.	Décret n°2012-1096 : première définition de ce qu'est une rupture d'approvisionnement en France	56
1.	Obligations des établissements exploitants	57
2.	Obligations réglementaires des grossistes-répartiteurs.....	58
3.	Obligations réglementaires des autres acteurs.....	59
E.	Loi n°2016-41 : Définition d'un MITM et première instauration de mesures contraignantes, les PGP	59
1.	Un renforcement des obligations applicables aux exploitants et titulaires d'AMM	60
2.	Un renforcement des obligations applicables aux grossistes répartiteurs.....	62
3.	De nouvelles obligations pour les autres acteurs.....	62
F.	Décret n°2016-993 accompagné des deux arrêtés du 26 et 27 Juillet précisant les MITM et vaccins devant faire l'objet du nouveau dispositif de prévention et gestion des ruptures de médicaments	63
G.	Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2020 : un renforcement conséquent des mesures	66
H.	Une publication tardive du décret n°2021-349	68
1.	Constitution du stock de sécurité.....	69
4.	Elaboration des plans de gestion de pénuries.....	72
E.	Les sanctions applicables	73
II.	Perspectives et autres dispositions qui s'articulent autour de la feuille de route ministérielle 2019-2022	75
A.	Premier axe visant à renforcer la transparence et la transmission d'informations pour une meilleure communication.....	76
B.	Axe 2 : Lutter contre les pénuries de médicaments par des nouvelles actions de prévention et de gestion sur l'ensemble du circuit du médicament	77
C.	Axe 3 : renforcer la coordination nationale et la coopération européenne	79
1.	Renforcement de la coordination nationale	79
2.	Renforcement de la coordination Européenne	82
D.	Axe 4 : mettre en place une nouvelle gouvernance nationale	89
	CONCLUSION.....	91
	Annexes	93

Annexe 1 : 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.....	94
Annexe 2 : 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.....	100
Annexe 3 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.....	102
Annexe 4 : Work program of the HMA/EMA task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use.....	106
Bibliographie.....	110

Liste des figures

Figure 1 : Nombre de signalements de ruptures et/ou tensions d'approvisionnement de 2008 à 2019 Source : Rapports d'activités de l'ANSM 2014/2017/2018/2019	20
Figure 2 : Rupture d'approvisionnement, conséquence des ruptures de stock et ruptures dans la chaîne de distribution Source : Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM(12 Mars 2015).....	22
Figure 3 : Chaîne de fabrication et de distribution impliquant différents acteurs.....	28
Figure 4 : Share of parallel imports in pharmacy market sales (%) – 2016 Source : EFPIA member associations (estimate)	43
Figure 5 : Evolution du cadre législatif et réglementaire	53
Figure 6 : Décret d'application stocks : des échanges soutenus en 2020 Source : LEEM.....	69
Figure 7 : Constitution des stocks de sécurité d'après le décret n°2021-349 du 30 Mars 2021	72

Glossaire

AMI : Appel à Manifestation d'Intérêt

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CH : Centre Hospitalier de Territoire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

COP : Contrat d'Objectif et de Performance

COPIL : Comité de Pilotage

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

CSF : Comité Stratégique de Filière des industries et technologies de santé

CSP : Code de la Santé Publique

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

EMA : European Medicines Agency

GHT : Groupement Hospitalier de Territoire

HMA : Heads of Medicines Agencies

INCa : Institut National du Cancer

JO : Journal Officiel

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MISS : Médicament d'Intérêt Sanitaire et Stratégique

MITM : Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSP : Obligations de Services Publics Strictes

PF : Produit Fini

PGP : Plan de gestions des pénuries

PIA : Programme d'investissement d'avenir

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

PUI : Pharmacies à Usage Intérieur

RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises

SA : Substance Active

SPOC : Single Point of Contact

INTRODUCTION

Les pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers font aujourd'hui face à un phénomène préoccupant que sont les pénuries de médicaments. Ce phénomène apparu il y a plusieurs dizaines d'années devient grandissant, à l'échelle mondiale et inquiète de plus en plus les professionnels de santé qui se retrouvent impuissants et parfois plus en mesure de délivrer les traitements à leurs patients. Presque multiplié par deux entre 2018 et 2019, le nombre de signalements continue de croître et devient une préoccupation de santé publique. Si certaines catégories de médicaments tels que les spécialités injectables, les anti infectieux et les médicaments du système nerveux central étaient autrefois les plus impactées, désormais ce phénomène touche quasiment toutes les catégories de médicaments et tend à se généraliser.

Les causes associées à ces pénuries de médicaments sont nombreuses et multifactorielles, à la fois d'origine industrielle, réglementaire et également économique. La complexité de la chaîne d'approvisionnement ainsi que la mondialisation sont des facteurs qui viennent s'ajouter à la demande continuellement croissante notamment des pays émergents. La pandémie de Covid-19 a d'autant plus mis en évidence les difficultés que nous avons à adapter et augmenter la capacité de production face à une demande exponentielle, mondiale et imprévue. Plusieurs spécialités indispensables à la prise en charge des patients admis en soins critiques sont apparues insuffisantes et ont nécessité des mesures inédites pour limiter la perte de chance pour les patients concernés.

Devant ce constat alarmant, les pouvoirs publics ont été amenés à encadrer la prévention et la gestion des ruptures d'approvisionnement en imposant des mesures et obligations préventives et palliatives aux différents acteurs impliqués.

Afin de mieux comprendre la vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement, les différents acteurs constituant ce circuit ainsi que leur rôle seront présentés. Dans une seconde partie nous détaillerons les multiples causes à l'origine des pénuries des médicaments, suivies d'un exemple concret de gestion des pénuries de curares et anesthésiants survenues en 2020 lors de la première vague de pandémie de Covid-19. Enfin, la dernière partie sera, dans un premier temps, consacrée à l'évolution des mesures législatives et réglementaires mises en place en France depuis une quinzaine d'années au travers d'obligations de prévention et de gestion de ce phénomène incombant à tous les acteurs impliqués dans la chaîne d'approvisionnement. Pour finir, nous aborderons les perspectives développées dans la feuille de route ministérielle 2019-2022 qui s'articule autour de quatre grands axes mettant en avant le renforcement de la

transparence et de la transmission d'information ainsi que la coordination nationale et internationale.

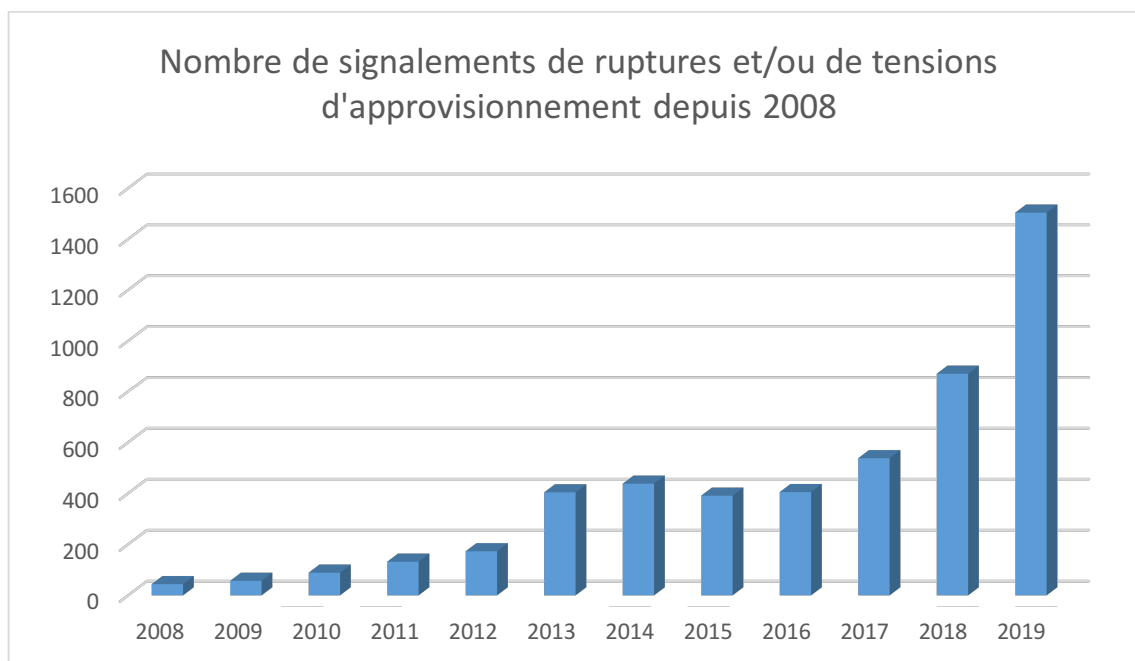
PARTIE 1 : Les principaux acteurs impliqués dans le circuit du médicament

I. Dans un contexte de pénurie de médicaments

Les pénuries de médicaments ont sévèrement augmenté ces dernières années et concernent désormais un panel de classes médicamenteuses différentes. En affectant la chaîne d'approvisionnement, elles affectent également le système de santé en lui-même avec un impact significatif en terme de santé publique. En effet cela peut conduire à des retards ou échecs de traitement, ou encore à l'utilisation de solutions médicamenteuses moins favorables, augmentant ainsi le risque d'erreurs médicamenteuses et d'évènements indésirables.

A. L'évolution en quelques chiffres

Le nombre de cas déclarés de ruptures de stock et/ou tensions d'approvisionnement de médicaments a nettement augmenté depuis l'année 2008 en France. En effet, d'après les données de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) (1)(2)(3), ce nombre a pratiquement été multiplié par 20 en 10 ans. Malgré une tendance à la stabilisation autour de 400 signalements par an entre 2013 et 2016, on observe une inquiétante augmentation des cas de plus de 60% entre 2017 et 2018 et de plus de 170% entre 2018 et 2019. Cela représente un problème majeur de santé publique, d'autant plus que les médicaments concernés sont des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Ils sont définis dans l'Article L5111-4 du Code de la Santé Publique comme des 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.(4)



*Figure 1: Nombre de signalements de ruptures et/ou tensions d'approvisionnement de 2008 à 2019
Source : Rapports d'activités de l'ANSM 2014/2017/2018/2019*

B. Catégories de médicaments touchés

Aujourd'hui nous assistons à un phénomène global touchant l'ensemble des produits pharmaceutiques.

Concernant le circuit de distribution, les médicaments concernés sont à la fois dispensés en pharmacie de ville, notamment les produits de santé utilisés dans les maladies chroniques mais également à l'hôpital. Cependant les traitements dispensés à l'hôpital sont nettement plus touchés du fait notamment des formes pharmaceutiques injectables plus utilisées qu'en ville.(5) En effet, les formes pharmaceutiques injectables représentent à elles seules la moitié des médicaments en rupture ce qui s'explique en partie par la complexité de la chaîne de production d'un injectable. L'inquiétude se situe notamment autour des médicaments indispensables pour lesquels il n'existe pas ou peu d'alternatives thérapeutiques, ce qui pose problème pour les patients atteints de maladies graves.

Toutes les classes thérapeutiques sont impactées, néanmoins 3 classes se démarquent, représentant à elles seules 20% des déclarations de ruptures.

Il s'agit des :

- Anticancéreux et immuno modulateurs : chimiothérapie
- Médicaments du système nerveux : anesthésiques, antiparkinsoniens et épileptiques
- Anti-infectieux généraux : antiviraux, antibactériens, vaccins

II. Différents types d'indisponibilité des médicaments : définitions

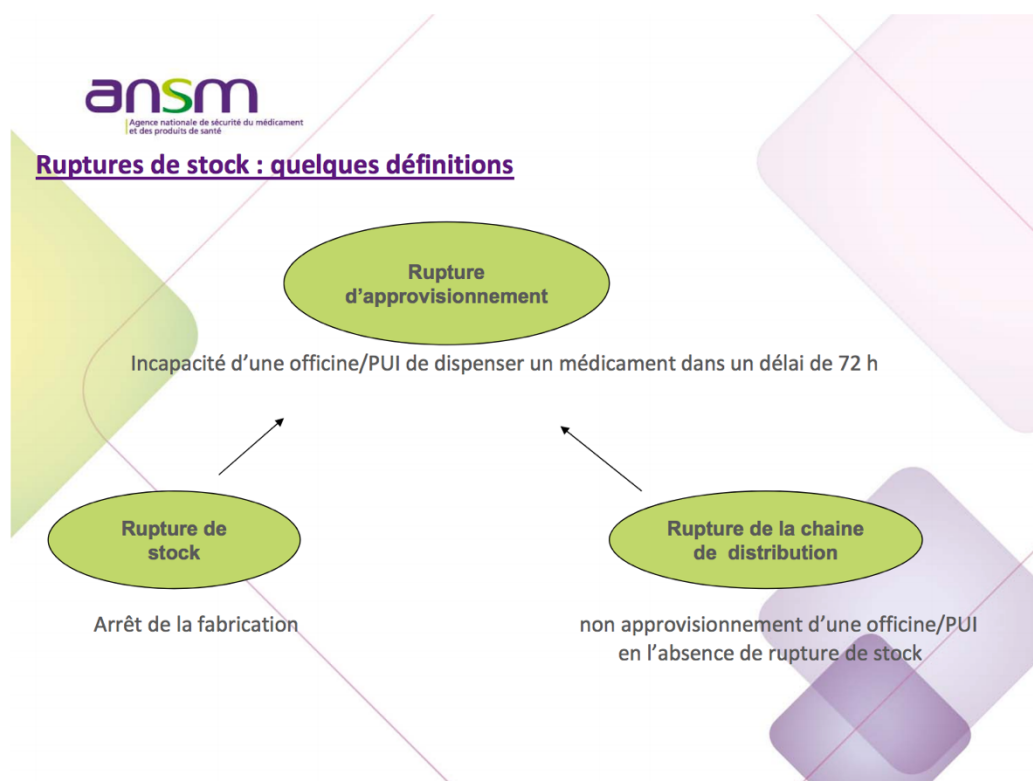
Les pénuries de médicaments sont liées à l'indisponibilité temporaire d'une spécialité, engendrée par différents phénomènes que nous allons définir ci-dessous. Il est important de les distinguer afin d'identifier les causes et les éventuelles solutions à mettre en œuvre.

A. Définition d'une rupture d'approvisionnement par le CSP

L'article Art. R. 5124-49-1 du Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments encadre et redéfinit juridiquement une rupture d'approvisionnement, « comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures , après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments mentionnée à l'article R. 5124-2. Ce délai de 72 heures peut être réduit à l'initiative du pharmacien en fonction de la compatibilité avec la poursuite optimale du traitement du patient. »(6)

Selon l'ANSM, une rupture d'approvisionnement peut être engendrée par 2 phénomènes distincts, eux même la conséquence de multiples facteurs que nous détaillerons dans une prochaine partie. Comme l'indique la Figure 2 ci-dessous, il s'agit des :

- Ruptures de stock
- Ruptures dans la chaîne d'approvisionnement.



*Figure 2 : Rupture d'approvisionnement, conséquence des ruptures de stock et ruptures dans la chaîne de distribution
Source : Gestion des ruptures de stock de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM (12 Mars 2015)*

B. Rupture de stock

Une rupture de stock quant à elle se produit en amont d'une rupture d'approvisionnement et « se définit comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament. »(6) selon l'article R. 5124-49-1 du Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Elle peut être imputable à un problème de fabrication, à une indisponibilité de certaines matières premières ou encore à un défaut de qualité qui entraîne alors un arrêt de la production ou qui ne permet pas de faire entrer le médicament dans la chaîne de distribution. Dans ce cas là, les acteurs en bout de chaîne tels que les officines et les hôpitaux seront dans l'impossibilité de délivrer la spécialité en question.

C. Rupture de la chaîne de distribution

Parfois une rupture d'approvisionnement peut être imputable à une rupture dans la chaîne de distribution. Cette fois-ci, il s'agit d'un non approvisionnement en médicament en l'absence de rupture de stock. En effet, les pharmacies d'officines ou les pharmacies à usage intérieur (PUI)

peuvent ne pas être approvisionnées par le grossiste répartiteur suite à des problèmes logistiques qui surviennent dans la chaîne de distribution.(7)(8)

D. Tension d'approvisionnement

Il est également important de distinguer les tensions des ruptures. On parle de tensions d'approvisionnement lorsque temporairement, le fabricant ne dispose pas d'une quantité suffisante d'une spécialité donnée pour fournir l'ensemble du marché habituel et répondre aux besoins. Ce phénomène peut conduire à des ruptures ou revenir à la normale dans certains cas.
(7)

III. Le circuit du médicament

Le circuit du médicament est un circuit complexe impliquant de nombreux acteurs et dont la moindre faille peut empêcher la mise à disposition rapide et sécurisée des spécialités auprès des patients en ville ou à l'hôpital. En effet ce circuit surveillé doit répondre à des exigences et peut à tout moment être interrompu s'il n'est pas conforme. Nous allons donc détailler celui-ci afin de mieux comprendre par la suite les phénomènes pouvant conduire aux pénuries des médicaments.

A. Un monopole de fabrication et de distribution : les établissements pharmaceutiques

Les médicaments ne sont pas des produits comme les autres, c'est pourquoi en France, la fabrication, la distribution et la dispensation des médicaments sont soumises au monopole pharmaceutique. En effet, selon l'article L5124-1, Chapitre IV, Titre II, Livre I^{er} de la Cinquième partie du CSP, « la fabrication, l'importation, l'exportation et la distribution en gros de médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1 [...] ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques régis par le présent chapitre. »(9)

Plusieurs articles du CSP encadrent l'activité de ces établissements au statut particulier. En effet, ils doivent préalablement obtenir une autorisation d'ouverture auprès de l'ANSM, délivrée par le Directeur Général. Toutes les activités relatives à ces établissements doivent répondre à des obligations, elles doivent en effet être réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ainsi que les bonnes pratiques de distribution (BPD) dont les principes sont établis par l'ANSM.(10)De plus, le Code de la Santé Publique établit également le fait que « toute entreprise qui comporte au moins un établissement pharmaceutique doit être

la propriété d'un pharmacien ou d'une société à la gérance ou à la direction générale de laquelle participe un pharmacien. »(11) Il s'agit du Pharmacien Responsable, dont la position statutaire est propre à la France et les activités et responsabilités plus larges que celles établies en Europe.

B. Les acteurs majeurs impliqués

Parmi les établissements pharmaceutiques, on distingue ainsi plusieurs acteurs ayant chacun un rôle et des obligations. Ces structures autorisées sont régulièrement inspectées par l'ANSM.

1. L'exploitant

Avant de définir précisément les différents acteurs, il est important de définir le terme d'exploitant qui est un terme propre à la France et qui n'existe pas dans d'autres pays. Par exploitant on entend « l'exploitation » des médicaments qui englobe plusieurs activités telles que :

- La vente en gros ou cession à titre gratuit
- Le suivi et retrait des lots ainsi que le stockage correspondant
- La pharmacovigilance
- La publicité

Mais plus concrètement, qui peut avoir le statut d'exploitant ? Il peut s'agir du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché le plus souvent, ou d'un autre établissement pour le compte du titulaire. Dans certains cas, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ainsi qu'un autre organisme sont tous deux exploitants. Ainsi les opérations d'exploitation sont définies et réparties entre les deux établissements.(12)

2. Le fabricant

Les fabricants sont des entreprises ou organismes « se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 et au 4° de l'article L. 5121-1. »(12). Les fabricants de produits finis se fournissent en matières premières auprès d'un autre fabricant ou d'un fournisseur et réalisent des opérations telles que la production totale ou partielle, le conditionnement, le contrôle qualité, la libération des lots ainsi que le stockage tout en respectant les bonnes pratiques de fabrication.(12)

3. Le dépositaire

Le dépositaire, 1^{er} acteur de la chaîne d'approvisionnement est un établissement intermédiaire qui opère soit pour le compte d'un ou plusieurs exploitants, soit d'un ou plusieurs fabricants ou importateurs. Il effectue des opérations de stockage ou de distribution de médicaments ou autres produits de santé en gros ou en l'état. Le dépositaire n'en est pas propriétaire, c'est uniquement un prestataire de service. Plus de la moitié des flux sont en direction des grossistes répartiteurs mais une partie est également destinée aux officines et hôpitaux .(12)

4. Le grossiste répartiteur

Ce 2^{ème} acteur de la chaîne d'approvisionnement achète et stocke des médicaments autres que les médicaments expérimentaux. Son rôle est d'approvisionner principalement le réseau de ville officinal mais il peut parfois intervenir dans le circuit de distribution hospitalier de la même manière. En effet les officines se fournissent en majeure partie auprès des grossistes répartiteurs et plus rarement auprès des fabricants. Il est soumis à des obligations de services publics strictes (OSP) que nous détaillerons dans une seconde partie.(12)

L'inverse est vrai pour les PUI qui s'approvisionnent majoritairement auprès des fabricants directement par un système d'appel d'offre.

5. L'importateur

Cet acteur n'intervient pas nécessairement dans le circuit de fabrication et de distribution. Il peut réaliser des activités d'importation mais également de stockage, de contrôle qualité et de libération des lots pour des médicaments ou produits dans deux cas distincts. Il peut s'agir dans un premier temps de produits de santé provenant d'Etats non membres de la Communauté européenne et non parties à l'accord sur l'Espace Economique Européen. A l'inverse, il peut s'agir de médicaments en provenance d'Etats membres mais qui ont été fabriqués par un établissement non autorisé par cet Etat membre.(12)

6. L'ANSM

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé est un acteur majeur, public dans le circuit du médicament, qui au nom de l'Etat permet aux patients d'accéder aux produits de santé en France tout en assurant leur sécurité. En effet, elle évalue tout au long du cycle de vie des médicaments, la balance bénéfico-risque qui doit être positive et peut à tout

moment suspendre une AMM si tel n'est pas le cas. Premièrement elle encadre les essais cliniques qui visent à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle stratégie de traitement sur un groupe réduit de personnes afin de définir les conditions d'utilisation du produit. Elle doit donner son accord préalable pour les essais cliniques de catégorie 1 et doit être informée des études de catégories 2 et 3 avant leur commencement. L'Agence évalue et autorise également l'accès précoce des médicaments dans des protocoles encadrés permettant un accès rapide à des innovations thérapeutiques pas encore disponibles sur le marché. Enfin, elle évalue et donne son accord pour les nouveaux médicaments faisant l'objet d'une nouvelle demande d'AMM ainsi que les changements liés au cycle de vie du produit qui peuvent être à la demande du laboratoire ou imposés par les autorités compétentes. En parallèle de ces activités, l'ANSM a un rôle majeur de surveillance continue des essais cliniques, des médicaments disponibles via un protocole d'accès précoce mais également en post AMM une fois que les médicaments sont mis sur le marché. Elle réceptionne et évalue les signaux de pharmacovigilance d'événements indésirables, de mésusage et d'erreurs médicamenteuses. Cela lui permet de prendre des mesures complémentaires à tout moment si nécessaire.

Accréditée par le COFRAC (Comité Français d'Accréditation), l'ANSM veille également à la qualité des activités menées par les opérateurs précédemment cités pour pouvoir s'assurer de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité des produits de santé. Pour cela elle mène des inspections régulières afin de juger de la conformité des pratiques des différents opérateurs aux référentiels en vigueur comme les quelques exemples ci-dessous non exhaustifs :

- Les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sont applicables lors de la réalisation d'essais non cliniques.
- Les Bonnes Pratiques Cliniques doivent être mises en œuvre par le promoteur, les sous traitants (CRO) et les sites où sont conduits les essais cliniques.
- Les établissements pharmaceutiques fabricants sont tenus de suivre les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) tant pour les matières premières que pour les produits finis.
- Les Bonnes Pratiques de Distribution en Gros (BPDG)
- Les Bonnes Pratiques de Distribution (BPD)
- Les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance (BPPV)(13)

Ses missions variées ont pour but de sécuriser et permettre l'accès aux produits de santé aux patients sur le territoire français. En cas de rupture de médicament, l'ANSM est tenue de se rapprocher du laboratoire concerné afin de prendre les mesures adéquates. Nous préciserons les obligations auxquelles elle est tenue de répondre dans la 3^{ème} partie de cet exposé.

C. Vulnérabilité de la chaîne de fabrication et de distribution du médicament

Le schéma ci-dessous représente le circuit du médicament depuis la fabrication des matières premières en passant par la distribution en gros, jusqu'à la dispensation au patient en ville ou à l'hôpital. Pour permettre l'accès aux patients des médicaments, ceux-ci doivent être acheminés et distribués selon un circuit spécifique, réglementé et surveillé, dont les acteurs doivent tous être préalablement autorisés. La spécificité de ce circuit permet de garantir la qualité, sécurité et efficacité des produits de santé tout en luttant contre le risque de contrefaçon. Le médicament transite par de nombreux établissements pharmaceutiques différents avant d'être mis à disposition des officines ou pharmacies à usage intérieur à l'hôpital. C'est pourquoi la moindre difficulté dans un des maillons de la chaîne peut être critique et ainsi conduire à un non approvisionnement en médicament. En France, les activités de fabrication et de distribution doivent être obligatoirement menées par un établissement pharmaceutique sous la responsabilité d'un pharmacien responsable. Le monopole pharmaceutique s'étend également à la distribution « au détail » et à la dispensation au public. Que ce soit en pharmacie de ville ou pharmacie à usage intérieur à l'hôpital, dans les deux cas la vente et la distribution sont réservées aux pharmaciens diplômés et qualifiés(14).

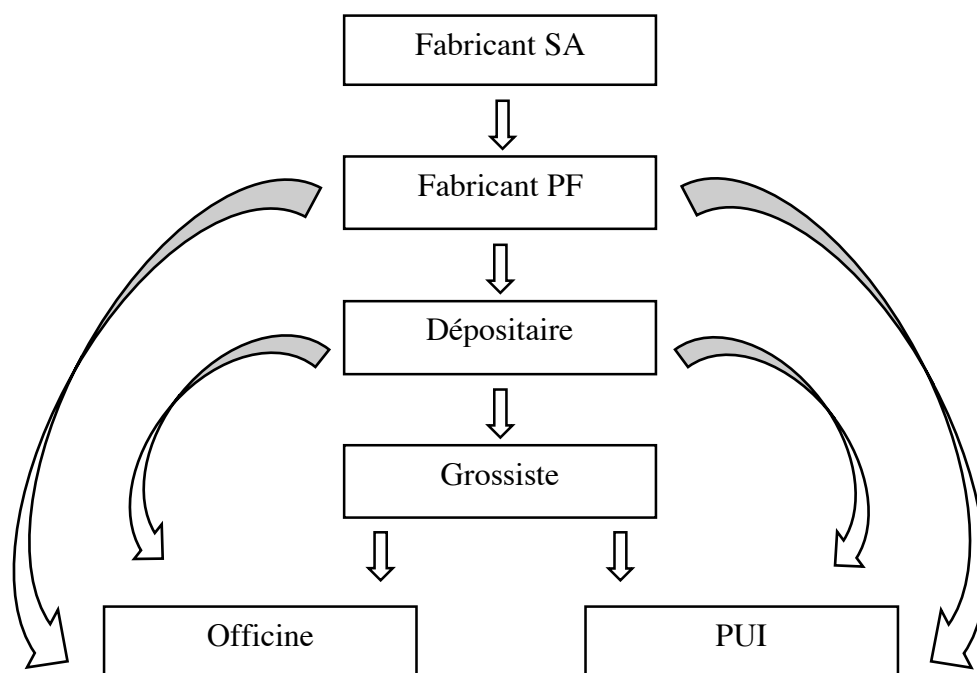


Figure 3 : Chaîne de fabrication et de distribution impliquant différents acteurs

1. Le circuit de distribution à l'officine

Le circuit de ville implique les officines et principalement les grossistes répartiteurs. En effet, les officines se fournissent en médicaments soit auprès des grossistes répartiteurs, ce qui représente environ 80% des cas, soit directement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou auprès des exploitants. En 2009 est apparu le système de groupement d'achat introduit par le Décret n° 2009-741 du 19 juin 2009 relatif aux centrales d'achats pharmaceutiques. Ce décret octroie la possibilité aux officines de se regrouper afin de mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables par le biais de nouveaux établissements pharmaceutiques qui sont les centrales d'achats pharmaceutiques ou de structures de groupement à l'achat(15).

De plus, depuis 2013, les pharmacies sont également autorisées à vendre des médicaments sur internet selon le Code de la Santé Publique et les arrêtés du 28 Novembre 2016 relatifs aux Bonnes Pratiques de Dispensation des médicaments. En France, la réglementation autorise les pharmaciens inscrits à l'ordre des pharmaciens, titulaires d'une officine, gérants d'une pharmacie mutualiste ou de secours minière, à assurer la commercialisation en ligne, au détail, de médicaments non soumis à prescription obligatoire (sans ordonnance). Les pharmaciens peuvent donc ouvrir un site internet de l'officine correspondante et préalablement autorisé par l'Agence Régionale de Santé dont la pharmacie dépend.

2. Le circuit de distribution pour les PUI des établissements de santé et médico-sociaux

Les établissements de santé et médico sociaux disposent d'une pharmacie à usage intérieur responsable de l'approvisionnement en médicaments de l'établissement. A l'inverse des pharmacies de ville, elles se fournissent principalement auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants, dont l'achat est encadré par le code des marchés publics via le système d'appel d'offre. Cela représente 95% de leurs achats, contre 5% auprès des grossistes répartiteurs qui constituent des achats exceptionnels en dehors du cadre des appels d'offre.

Si les PUI ne sont censées délivrer les médicaments qu'aux patients hospitalisés ou étant eu sein de ces établissements, elles peuvent cependant rétrocéder des médicaments à des patients ambulatoires. En effet, certains médicaments sont inscrits sur une liste de rétrocession pour des contraintes spécifiques de distribution, dispensation, d'administration et nécessitant un suivi particulier. Les Agences Régionales de Santé peuvent donc autoriser certains établissements à rétrocéder c'est à dire à dispenser des médicaments appartenant à cette liste à des patients non hospitalisés.

D. Le DP-Rupture pour une meilleure communication et coordination entre les différents acteurs

1. Objectifs et mise en œuvre

En 2013, le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) a développé et mis en place une plateforme innovante permettant de faciliter les flux d'information en temps réel sur les ruptures d'approvisionnement à l'ensemble des acteurs impliqués dans le circuit de distribution du médicament précédemment décrit. Si cet outil fiable et innovant ne permet pas d'agir directement sur les causes des ruptures et les ruptures elles-mêmes, il a tout de même pour but de :

- Fluidifier la communication et la circulation de l'information auprès des différents acteurs
- Renforcer la coordination de ces acteurs
- Favoriser la transparence

Cette récolte d'informations permet également de quantifier la durée, le nombre de ruptures, les quantités manquantes ainsi que les classes thérapeutiques les plus touchées.(7)

Une phase pilote a été initiée en 2013, intégrant des exploitants et des pharmacies d'officine en grande majorité, ainsi que quelques PUI et grossistes répartiteurs. Jusqu'à présent ce portail était surtout utilisé par les pharmaciens d'officine et les exploitants. Mais depuis 2020, cet outil a été élargi à l'ensemble des acteurs du circuit d'approvisionnement, notamment aux distributeurs et aux dépositaires. De plus, il a été déployé à tous les pharmaciens de PUI des établissements de santé depuis Mai 2020. Ils ont désormais la possibilité de déclarer des tensions ou ruptures mais également de consulter toutes les informations mises à disposition par les autres acteurs même si cela ne concerne pas l'une de leur déclaration.(16)

2. Fonctionnement

En pratique, il existe deux interfaces différentes, l'interface « signalement » et l'interface « exploitant ».

L'interface « signalement » est accessible sur le logiciel métier dédié en officine et en mode web service pour les PUI. Les pharmaciens d'officine ou de PUI peuvent ainsi signaler une rupture d'approvisionnement de manière automatique ou via un formulaire. Une fois la déclaration faite, l'exploitant sera automatiquement notifié de la rupture le concernant au travers du logiciel. En retour, les pharmaciens ont accès à des informations concernant la date de retour ou des alternatives thérapeutiques par exemple.

L'interface « exploitant » quant à elle comme son nom l'indique est utilisée par les laboratoires pharmaceutiques. En cas de rupture anticipée ils informent les pharmaciens et l'ANMS via la plateforme de tout risque de rupture et comme dit précédemment, ils mettent à disposition des pharmaciens des informations sur les spécialités déclarées. Au travers de cette interface, l'exploitant peut également informer l'ANSM et l'ARS des moyens mis en œuvre pour gérer la rupture en question.(17)

La crise sanitaire que nous traversons semble avoir accéléré l'accès de cette plateforme à l'ensemble des acteurs du circuit de distribution. Après plusieurs années de mise en place et d'évolution, aujourd'hui le DP-Rupture est devenu un outil indispensable au signalement et à la gestion des ruptures de médicaments en France.

PARTIE 2 : Des causes multifactorielles à l'origine des ruptures de flux des médicaments

Afin de mettre en place des mesures visant à pallier ces ruptures de flux, il est d'abord nécessaire de s'intéresser aux causes. Identifier les points de rupture des chaînes de production, de distribution et d'approvisionnement des produits de santé semble indispensable.

Aujourd'hui les causes détectées sont multifactorielles et complexes. Le phénomène de mondialisation et la multiplication des acteurs impliqués rendent difficiles le fonctionnement optimal de la chaîne du médicament depuis sa fabrication jusqu'à sa dispensation en ville ou à l'hôpital. Le moindre aléa quel que soit sa nature, industriel, climatique, de transport, aura un impact et pourra potentiellement ralentir ou empêcher la continuité de la chaîne. Face à des causes multiples, l'Académie Nationale de Pharmacie a choisi dans son rapport de Juin 2018(18) de les classer en catégories en fonction de leur nature, tout comme l'EFPIA dans une note rédigée en Décembre 2019 (19). Trois catégories distinctes sont mises en évidence dont les causes d'origine industrielle qui représentent la plus grande proportion de pénurie de médicament. Nous présenterons également les causes économiques et d'ordre réglementaires qui représentent les deux autres grandes catégories.

I. Causes d'origine industrielle

A. L'impact de la mondialisation : un phénomène de complexification du circuit du médicament

1. La délocalisation des matières premières hors Europe fragilise la chaîne de fabrication et de distribution

Comme beaucoup d'autres marchés, le marché du médicament est aujourd'hui devenu planétaire. Quel que soit le profil d'exploitant, nous observons une mondialisation accrue, qui est associée à une augmentation du risque de ruptures de médicaments (20). En effet nous assistons depuis maintenant plusieurs dizaines d'années, à la délocalisation des sites fabricants de principes actifs utilisés par l'Europe. L'Académie nationale de Pharmacie a rappelé dans un communiqué relatif à l'impact du Coronavirus en Europe, que 80% des principes actifs utilisés au sein de cette zone sont aujourd'hui fabriqués en dehors de l'Espace Economique Européen et plus précisément en Asie (Chine et Inde) (21). Cette délocalisation touche principalement les

principes actifs mais concerne également certains produits finis. Le choix de cette stratégie s'inscrit dans une volonté de restructuration des entreprises pharmaceutiques, visant à réduire le coût des médicaments afin d'essayer de garantir un accès à tous les traitements peu importe leur coût. De plus, l'arrivée des génériques sur le marché a forcé certaines entreprises à trouver des solutions pour réduire les coûts de production. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique s'est tournée vers l'externalisation de la production des matières premières principalement, à l'étranger où les contraintes réglementaires sont moindres et où la main d'œuvre est nettement moins coûteuse qu'en Europe par exemple. (18)

Le circuit du médicament impliquant déjà de nombreux acteurs, il se complexifie davantage en incluant des sous-traitants et prestataires internationaux supplémentaires. Cela rend la chaîne de production et de distribution plus difficile à contrôler efficacement et plus vulnérable face à l'augmentation du nombre de points de ruptures potentiels(22).

2. La raréfaction des fournisseurs en substance active fragilise son approvisionnement en Europe

La mondialisation génère un autre problème concernant l'approvisionnement en matières premières synthétisées hors Europe. En effet, pour certaines molécules, il existe parfois peu voire un unique fournisseur dans le monde. Cette dépendance des laboratoires pharmaceutiques à un seul fournisseur ou site de production en principe actif est très préoccupante puisque le moindre aléa impactant la fabrication, se répercute en conséquence sur l'approvisionnement en matière première de l'ensemble des spécialités concernées quel que soit le laboratoire les commercialisant. Une catastrophe naturelle ou exceptionnelle peut également rendre l'accès impossible à un médicament dans le monde entier à cause de l'absence de plusieurs fournisseurs d'une substance active(23). Aujourd'hui les ruptures d'approvisionnement en principe actif sont à l'origine de 20 à 30% des pénuries (24).

3. Des sites de fabrication de produits finis multi-destinations

Concernant les sites de fabrication des produits finis cette fois-ci, nous trouvons de moins en moins de sites de production, ainsi les sites sont maintenant dits « multi-destinations » ou encore « multi-produits ». Afin de rentabiliser les outils de production, les produits finis fabriqués sur

un même site sont destinés à des pays différents. Néanmoins on observe un manque de différenciation retardée qui consiste à standardiser le plus possible les opérations de fabrication afin d'inclure les spécificités d'un produit comme l'étiquetage qui diffère selon le pays, le plus tardivement possible. Ce processus vise à produire des médicaments de composition strictement identique, tout comme les opérations de contrôle et le dossier qui les accompagnent. Il est ainsi possible de diriger et de conditionner le produit au dernier moment en fonction de la demande et ainsi d'être plus flexible. Cependant, certains « vieux médicaments » enregistrés en procédure nationale il y a des dizaines d'années ont très souvent des formulations différentes et donc des dossiers d'AMM différents, ce qui rend impossible en l'état, l'application de la différenciation retardée et donc l'harmonisation et la flexibilité au sein d'un site de production. L'industriel doit gérer de multiples procédés de fabrication pour chacun des dosages ou formes. Cela concourt également au risque de rupture puisqu'il est impossible de fournir le même médicament destiné à un autre pays pour des raisons de spécificité liées au processus de fabrication. De plus ce manque de flexibilité peut fatalement conduire à des ruptures concomitantes dans plusieurs pays(18).

B. L'étape de production : des variabilités aux conséquences lourdes

1. Le principe du « zéro stock » générateur de tensions d'approvisionnement

Dans une optique de rationalisation des coûts toujours, la tendance est à la production dite à « flux tendu » où aucun stock n'est réalisé, ce qui ne laisse pas place aux situations imprévues. En effet, la moindre défaillance au sein d'une ligne de production peut stopper l'approvisionnement d'une ou plusieurs spécialités du jour au lendemain. Les usines pharmaceutiques font le choix du « zéro stock » afin de limiter les pertes et ainsi diminuer les coûts, ce qui ne permet pas d'affronter des événements liés à la fabrication ou aux contrôles (18). Ce schéma de production ne permet pas un approvisionnement en cas de mauvaise prévision de la demande.

2. L'instabilité et l'augmentation de la demande rendent difficile l'anticipation

Le marché du médicament étant en forte expansion, nous observons de plus en plus de variabilités en terme de demande(18) et un déséquilibre conséquent entre l'offre et la demande.

En effet, depuis une dizaine d'années, nous assistons à une forte augmentation de la demande de la part des pays émergents. Dans son plan d'action de 2019, le LEEM cite notamment l'exemple de la Chine qui souhaite rattraper son retard en terme de santé publique par rapport aux pays développés. En 2017, la Chine s'est placée juste derrière les Etats Unis en devenant le deuxième marché mondial du médicament. Cette fluctuation rend difficile pour les industriels de répondre aux besoins et demande une adaptation et un investissement afin d'augmenter les capacités de production(23).

Une campagne de santé publique ou une épidémie peut également être à l'origine d'une variation de la demande de manière imprévisible. Cela a notamment été le cas lors de grandes campagnes de vaccinations initiées dans des pays émergents tels que la Chine ou des pays d'Afrique afin d'éradiquer des maladies comme le choléra ou la rougeole (23). En 2018, l'OMS a entrepris une campagne de vaccination contre le choléra dans 5 pays d'Afrique afin de contrer la vague épidémique touchant le continent. Malgré la constitution d'un stock, le vaccin oral DUKORAL a été touché par des tensions d'approvisionnement et des ruptures de stock suite à cette forte demande(25). De plus les calendriers vaccinaux ne sont pas forcément harmonisés et peuvent parfois être modifiés de manière imprévisible.

Parfois les autorités de santé émettent des recommandations à l'attention des professionnels de santé notamment, pour des raisons particulières telles que la ré-évaluation de la balance bénéfice risque d'un médicament, une suspension d'AMM, une rupture de stock d'un médicament appartenant à la même classe thérapeutique. Ces recommandations peuvent amener les prescripteurs à changer leurs habitudes de prescriptions et à un report d'une spécialité sur une autre habituellement moins dispensée. C'est pourquoi parfois nous observons des tensions ou ruptures en cascade au sein d'une même classe thérapeutique. Ces fluctuations dans la demande ne sont en effet pas anticipées et conduisent rapidement à des tensions d'approvisionnement.

3. Des difficultés de production multifactorielles

Certaines analyses ont montré que dans la plupart des cas une rupture est souvent précédée d'une interruption au sein de la chaîne de fabrication. En effet, compte tenu de la complexité des processus de fabrication et des normes de qualité élevées requises pour la sécurité des patients, tout problème détecté avec l'un des composants utilisés pour produire un médicament peut être à l'origine d'une pénurie.

Cette interruption peut être liée à de nombreux facteurs imprévisibles tels que qu'une catastrophe naturelle détruisant un site de fabrication (18). En fonction des installations touchées, la production peut fortement être perturbée(19). Nous pouvons également citer les difficultés d'approvisionnement en matière première décrites précédemment. Elles impactent directement la fabrication des produits finis en retardant ou en empêchant ainsi la production. Ces difficultés d'approvisionnement sont à l'origine d'une grande partie des ruptures liées à la production.

Les perturbations dans la fabrication sont également très souvent la conséquence d'un défaut qualité sur un lot ou bien des installations. D'après le Rapport d'Activité de l'ANSM de 2018, le nombre de signalement de défauts qualité est en constante augmentation, ce qui est fortement corrélé à l'accroissement du nombre de ruptures. Le nombre de signalement de défauts qualité était de 937 en 2008 contre 1987 en 2018. En 10 ans, il a doublé(3).

En France comme en Europe, pour qu'un médicament puisse être mis sur le marché, sa qualité doit répondre à des normes réglementaires européennes strictes. Un défaut qualité peut correspondre à la non-conformité d'un médicament aux spécifications décrites dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché ou à une déviation relative aux bonnes pratiques de fabrication ou de distribution (26). La détection des défauts qualité peut intervenir à différents niveaux. Les patients lors de l'utilisation ou les professionnels de santé lors de la dispensation peuvent remarquer une non conformité et le déclarer dans le cadre du processus de pharmacovigilance. Par ailleurs, les défauts qualité sont très souvent décelés lors d'étapes de contrôle de la fabrication par l'industriel ou dans le cadre d'analyses menées au cours d'une inspection par exemple. Cela peut concerner à la fois le principe actif, l'excipient ou le produit fini et conduit à l'arrêt de la production jusqu'à ce que le défaut qualité puisse être corrigé ou dans certains cas, qu'une source alternative en principe actif puisse être trouvée(19). Par exemple en 2018, nous avons dû faire face à des tensions d'approvisionnement et ruptures de

stocks de certaines spécialités appartenant à la classe médicamenteuse des sartans. En effet un rappel de lot à l'échelle mondiale a été effectué suite à un défaut qualité identifié dans certaines spécialités à base de valsartan. Des analyses sur cette substance active entrant dans la composition de médicaments, ont révélé la présence d'impuretés appartenant à la classe des nitrosamines et potentiellement classées comme probablement cancérigènes chez l'homme d'après l'OMS(26). Ainsi l'étape de production peut être interrompue de manière imprévisible à la suite d'un quelconque défaut qualité impactant un médicament mis sur le marché et pouvant donc nuire à la sécurité ou à l'efficacité chez les patients l'utilisant. Le temps d'investiguer sur la non conformité, les lignes de production du site en question se retrouvent stoppées et des ruptures sont à prévoir notamment lorsqu'il y a peu de sites alternatifs.

Il existe parfois des ruptures liées à la complexité des étapes de production des substances actives, excipients et produits finis très contrôlés et sensibles. Les contrôles en cours de production réalisés sur les lots peuvent parfois révéler des non conformités qui ne permettent pas de libérer certains lots et donc de les commercialiser. Cela entraîne du retard dans la production de lots conformes et commercialisables et mène ainsi à des tensions d'approvisionnement. Selon la complexité et la durée de l'étape de fabrication, les tensions ou ruptures peuvent varier et rapidement être prolongées dans le temps. C'est notamment le cas des vaccins, qui sont des produits biologiques issus d'organismes vivants (agents infectieux vivants, atténués ou inactivés) et dont le cycle de fabrication est compris entre six et vingt-six mois notamment à cause de la multiplication des contrôles(27). Les exigences croissantes par rapport aux autres types de médicaments non biologiques imposent des contrôles qualités omniprésents tout au long du processus de fabrication. C'est pourquoi un retard, un arrêt de production ou la non libération d'un lot entraîne en conséquence des ruptures très longues, le temps d'achever de nouveaux cycles de fabrication.

II. Causes d'origine réglementaire

La fabrication de médicaments est un défi et nécessite des installations, des procédures et un personnel hautement qualifié pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité desdits médicaments. Les exigences réglementaires envers les industriels deviennent de plus en plus drastiques au fil des années.

A. Une tendance au durcissement des normes et exigences réglementaires

Les normes imposées aux industriels fabricants de composés entrant dans la fabrication d'un médicament ou étant en contact avec celui-ci sont de plus en plus élevées. En particulier, la qualité des médicaments doit être conforme aux normes réglementaires européennes strictes, qui sont parmi les plus élevées des normes existantes dans le monde(19).

Le LEEM dans son plan d'action publié en Février 2019, cite notamment les trois catégories suivantes qui sont (23):

1. Les normes de qualité

Parmi elles, les Bonnes Pratiques de Fabrication dont les principes et lignes directrices sont énoncées dans la Directive 2003/94/CE de la Commission Européenne. Ces BPF représentent le référentiel pour les établissements pharmaceutiques et sont définies selon cette directive comme « l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi »(28). Ces BPF doivent donc être suivies tout au long du processus de fabrication et font l'objet d'inspections régulières en parallèle des contrôles de routine faits par le fabricant lui-même. Là encore, on observe une multiplication et un durcissement des inspections menées par les autorités de santé de différents pays où le médicament est commercialisé. Sans harmonisation, ni reconnaissance sur les conclusions de ces inspections, certaines grandes entreprises multinationales sont amenées à être inspectées plus de 200 fois sur l'ensemble de leurs sites industriels(18). Une proportion importante des arrêts de productions observés sur des sites de production chinois découlent notamment de l'intervention proactive des autorités chinoises suite à des contraintes environnementales ou liées à la sécurité des produits.

De plus, la législation européenne, impose que les médicaments importés dans l'Union Européenne et en provenance de pays hors UE, soient recontrôlés en terme de qualité, exigeant ainsi une « re libération » des lots par un Etat membre désigné. Cet « European batch release » est ensuite reconnu au sein de l'ensemble des états membres de l'UE. Concernant les vaccins, certains Etats comme la France effectuent systématiquement une « re libération » des lots avant la mise sur le marché, ce qui rallonge parfois de plusieurs mois la commercialisation des lots de vaccins. Si ce recontrôle était principalement exigé par les pays développés, il commence peu à peu à se généraliser dans certains pays en voie de développement, selon leurs dispositions locales et sans harmonisation ni reconnaissance de la libération instaurée initialement en

Europe. Cette évolution peut finalement s'avérer contre-productive pour certaines spécialités comme les vaccins destinés au marché international dont la multiplication des recontrôles peut retarder la mise sur le marché et conduire à des destructions de lots suite à l'expiration de la date de péremption(18).

2. L'introduction régulière de nouvelles exigences réglementaires

Des défaillances sanitaires apparues ces dernières années ont conduit les pouvoirs publics à instaurer de nouvelles mesures afin de mieux contrôler la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments mis sur le marché. Depuis 2017, le Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 oblige les titulaires d'AMM à apposer un pictogramme spécifique « tératogène » ou « foetotoxique » sur les conditionnements extérieurs des médicaments. Ceci dans le but d'alerter les prescripteurs et patients de la potentielle dangerosité de certaines spécialités administrées chez des femmes enceintes. Afin de se mettre en conformité dans le délai prévu, les laboratoires ont dû initier de nombreuses démarches réglementaires retardant ou bloquant parfois les processus de fabrication, menaçant ainsi la continuité de certaines spécialités pharmaceutiques.(29)

Cette fois-ci dans le cadre de la lutte contre la falsification des médicaments, phénomène ayant considérablement augmenté ces dernières années, le Règlement Délégué (UE) 2016/161(30) est venu fixer les modalités de mise en œuvre de la sérialisation prévue dans la Directive Européenne 2011/62 du 8 juin 2011(31). Il a imposé la création d'un identifiant unique sur chaque boîte du médicament et l'apposition d'un système d'inviolabilité afin de mieux contrôler le circuit du médicament et éviter l'introduction de médicaments falsifiés à n'importe quelle étape du circuit. Ces obligations devaient entrer en vigueur à partir du 19 Février 2019 pour tous les médicaments concernés soumis à prescription. Les laboratoires ont ainsi dû déployer des ressources et des moyens pour la mise en œuvre de ce système qui demande à être financé et maintenu.

B. La difficulté à documenter et gérer les variations du dossier d'AMM

Les sites de fabrications pharmaceutiques sont amenés à gérer quotidiennement des changements impactant la substance active et/ou le produit fini. Parmi eux, les plus récurrents sont les suivants :

- Changement des/dans les procédés de fabrication
- Changement des/dans les procédés de contrôle

- Changement des/dans les paramètres de spécification et/ou les limites
- Changement, ajout, suppression de tailles de lots
- Changement dans la composition (excipient) du produit fini
- Remplacement ou ajout d'un site de fabrication

La Commission Européenne a publié des « Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications »⁽³²⁾ classifiant les différents types de modifications en 3 grandes catégories qui sont les modifications administratives, les modifications concernant la sécurité, l'efficacité, la pharmacovigilance et enfin les modifications qualitatives. Cette dernière catégorie liste notamment les modifications précédemment citées, la documentation nécessaire au dépôt de la demande de variation concernée ainsi que les modalités d'approbation et d'implémentation du changement.

Ces changements s'inscrivent généralement dans une stratégie d'optimisation des techniques et méthodes et demandent un travail conséquent en amont. Tout d'abord il est nécessaire de compiler un dossier justifiant les changements et présentant de nouvelles données qui servira de support à la demande de modification d'AMM du produit concerné. Néanmoins, la plupart des laboratoires pharmaceutiques fabriquent leurs médicaments dans un ou plusieurs sites de productions dédiés à un marché mondial dont de nombreux pays sont destinataires. Les AMM sont délivrées la plupart du temps selon une procédure nationale, hormis certaines catégories de médicaments qui sont enregistrés sous une AMM centralisée à l'échelle Européenne. Ainsi, lorsqu'un changement impacte un médicament commercialisé dans de multiples pays, il est nécessaire de soumettre ce changement aux Autorités de Santé de chacun des pays où le médicament est enregistré. Les réglementations nationales n'étant pas harmonisées et coordonnées à l'échelle mondiale, il y a des écarts considérables dans les délais d'approbation et règles d'implémentation des changements allant d'une simple notification à une approbation après plusieurs années. Lorsqu'un changement dans les spécifications est opéré par exemple, il est indispensable d'avoir obtenu une approbation des autorités des pays concernés (ceux nécessitant une autorisation préalable) avant d'implémenter le changement et de libérer des lots selon ces nouvelles spécifications. Il est parfois très difficile de faire coïncider les approbations et d'anticiper les délais, très variables d'un pays à l'autre, ce qui peut générer de longues périodes de transitions. Ces périodes peuvent durer jusqu'à plusieurs années, avec une mise en œuvre séquentielle des changements concernés. Cela nécessite une gestion de stocks de médicaments avec ou sans changements et une gestion concomitante de multiples références

d'articles. Cette complexité nécessite des équipements et engage des coûts lorsque plusieurs procédés sont utilisés en parallèle et qu'il faut gérer des stocks et approvisionnements différents avec ou sans modifications dans différents pays. Dans un processus industriel complexe, comportant de nombreuses étapes, ce mode de changement est souvent source d'erreurs et à l'origine de refus de lots et ainsi de tensions d'approvisionnement.

On comprend donc qu'il est très difficile pour un titulaire d'AMM de « switcher » d'une méthode ou d'un procédé à l'autre sans risquer d'impacter l'approvisionnement d'un ou plusieurs médicaments. De par la documentation lourde et exigeante à fournir aux autorités et de par les règles et délais d'implémentation difficiles à anticiper, il est très compliqué voire impossible pour un laboratoire pharmaceutique d'effectuer un changement intervenant dans la fabrication d'un médicament sans affecter la « supply chain » d'un produit donné. Si la mise en œuvre de variations aux dossiers d'AMM reste complexe et longue, le changement d'un site réalisant une étape de fabrication s'avère quant à lui encore plus délicat. Par exemple, si certaines activités d'un site intervenant dans la fabrication d'un produit ne peuvent plus continuer pour des raisons multiples, dont une inspection, le titulaire de l'AMM doit au plus vite trouver un site alternatif pouvant remplacer ce dernier afin d'assurer la continuité de l'approvisionnement d'un médicament. Néanmoins, cela n'est pas si simple, en dehors des exigences que le site doit remplir (certificat BPF, ...), il doit conformer sa production au dossier d'AMM approuvé par les autorités et le titulaire doit également fournir un dossier très lourd incluant des analyses pouvant justifier de la conformité des lots produits aux spécifications du dossier initial. Là encore, les délais de réalisation de certaines analyses, lots, études de stabilité ... et les délais d'approbation prennent du temps et ne permettent pas à un titulaire d'AMM de transférer l'une de ses étapes de production rapidement à un autre site, ce qui conduit régulièrement à des ruptures de stocks.

III. Causes d'origine économique

A. Face à une perte de rentabilité : arrêt de production de certaines spécialités

Depuis une dizaine d'années, le prix des médicaments en France connaît une constante baisse notamment pour les produits matures et les spécialités dont les brevets sont tombés dans le domaine public.

1. L'arrivée des génériques

Depuis la fin des années 90, de plus en plus de brevets sont tombés dans le domaine public, accélérant ainsi le phénomène de délocalisation devant la perte de rentabilité de certains produits. De nombreuses classes thérapeutiques sont touchées comme les anti-cancéreux, anti-infectieux (antibiotiques), médicaments du système nerveux central ou médicaments anesthésiques. Certains laboratoires princeps ont donc perdu de nombreuses parts de marché suite à l'arrivée grandissante de multiples génériques sur le marché leur faisant ainsi concurrence.

2. Une haute régulation et fixation du prix des médicaments destinés au marché de ville

En France, le prix du médicament est négocié entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et les laboratoires pharmaceutiques dans un cadre conventionnel et à défaut d'accord, c'est le CEPS qui fixe le prix des médicaments remboursables.

Dans un premier temps c'est la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui évalue le dossier et rédige un rapport scientifique définissant deux indicateurs qui sont le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le SMR se base sur différents critères permettant de déterminer si le médicament concerné a suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par l'Assurance Maladie et à quel taux. L'ASMR allant de 1 à 5, est établie en fonction de la valeur ajoutée du médicament, de son progrès, de son bénéfice additionnel par rapport aux traitements déjà disponibles.

Ensuite le CEPS s'appuie sur plusieurs critères dont le critère principal qui est l'ASMR rendue par la Haute Autorité de Santé pour fixer le prix (33). On comprend donc vite qu'au fil du temps et des réévaluations, les molécules tombant dans le domaine public subissent une décote de par l'arrivée de génériques. Cette concurrence ne permet plus d'attribuer un ASMR élevé à une spécialité dorénavant « générique » qui n'a plus la même valeur ajoutée que lors de sa commercialisation initiale.

De plus, ces dernières années nous avons vu naître des thérapies innovantes destinées à soigner des maladies graves qui sont extrêmement coûteuses et prises en charge par l'assurance maladie. Afin de suivre les orientations budgétaires, de politiques publiques fixées par le ministre et contenir la hausse des remboursements de l'assurance maladie, le CEPS a été contraint de revoir le prix de certains médicaments à la baisse. Ce souci de rationalisation des

coûts a même conduit l'Union nationale des caisses de l'assurance maladie à dérembourser de nombreux traitements.

3. Un effet de « ciseau » entre la baisse continue des prix et l'augmentation des coûts de production

Si le prix du médicament est revu à la baisse au cours du temps en fonction de nombreux facteurs, le coût de production et sa hausse ne sont pas des critères considérés et pris en compte. La maintenance, l'optimisation de la production mais également les exigences grandissantes liées à la production des médicaments contraignent les laboratoires à abandonner certaines lignes de productions devenues plus ou moins rentables et dont la mise à niveau technique devient plus délétère que profitable. C'est pourquoi nous assistons à l'arrêt de production de nombreux médicaments matures qui étaient produits et commercialisés depuis des dizaines d'années.(24)

4. Un phénomène légal en Europe : le commerce parallèle

Au sein de l'Union Européenne, le prix des médicaments n'est pas fixé de manière harmonisée, chaque pays établit ses propres règles nationales concernant le système de remboursement et de fixation du prix, ce qui conduit inévitablement à des inégalités de prix pour un même médicament au sein de plusieurs Etats Membres.

Le CEPS a publié une étude en 2015 qui compare les prix des médicaments remboursés sous brevet et à fort chiffre d'affaires en France en ville et à l'hôpital à ceux de quatre pays comparateurs qui sont l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Espagne et l'Italie. Les résultats de cette étude sont assez frappants puisqu'ils montrent que les prix Français sont inférieurs au plus bas prix européen pour 50% des produits (20 cas sur 40). De plus, ils sont inférieurs à la moyenne des 5 pays pour 93% des produits (37 cas sur 40) (34).

L'Union Européenne étant fondée sur le principe de libre circulation des personnes et des marchandises entre les pays qui la composent, nous assistons au commerce parallèle intra-communautaire de médicament. De ce fait, certains grossistes répartiteurs se sont spécialisés dans la distribution/importation parallèle de spécialités médicamenteuses au sein des Etats membres. Ils achètent des médicaments dans des pays où les prix sont les plus bas et les revendent dans les pays voisins où les prix sont plus élevés. Nous parlons d'importation parallèle lorsque la spécialité bénéficie d'AMM nationales délivrées toutes deux par l'Etat membre de provenance et l'Etat membre de destination, à la différence de la distribution

parallèle qui implique des spécialités ayant obtenu une AMM communautaire délivrée par la commission Européenne(35).

De ce fait, les pays les plus affectés par l'exportation parallèle sont ceux dans lesquels les prix sont administrés comme la France, au regard des pays disposant d'une liberté des prix, qui représentent les marchés les plus rémunérateurs pour ces grossistes répartiteurs ayant des activités de marché parallèle. Ainsi, ce phénomène aggrave le risque de tensions et ruptures d'approvisionnement en France, Etat dans lequel les prix appliqués sont relativement bas par rapport à certains Etats membres.

Une publication de la Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques (EFPIA) parue en 2016 met justement en avant les marchés européens identifiés comme les plus attractifs en représentant la part des importations parallèles dans le marché des ventes pharmaceutiques pour neuf pays européens(36). Nous voyons ainsi que dans certains pays comme le Danemark, l'importation parallèle représente plus de 25% du marché de ville, ou l'Allemagne pays pour lequel cela représente presque 9% du marché de ville(36). La France n'y est pas représentée puisqu'elle exporte d'avantage que ce qu'elle n'importe, du fait de ces prix plutôt bas en comparaison à d'autres pays européens. Ces échanges qui échappent totalement aux fabricants de médicaments sont profitables uniquement aux grossistes répartiteurs. Ils ont un impact sur le circuit de distribution du médicament précédemment détaillé, ce qui menace l'approvisionnement en médicament du marché français.

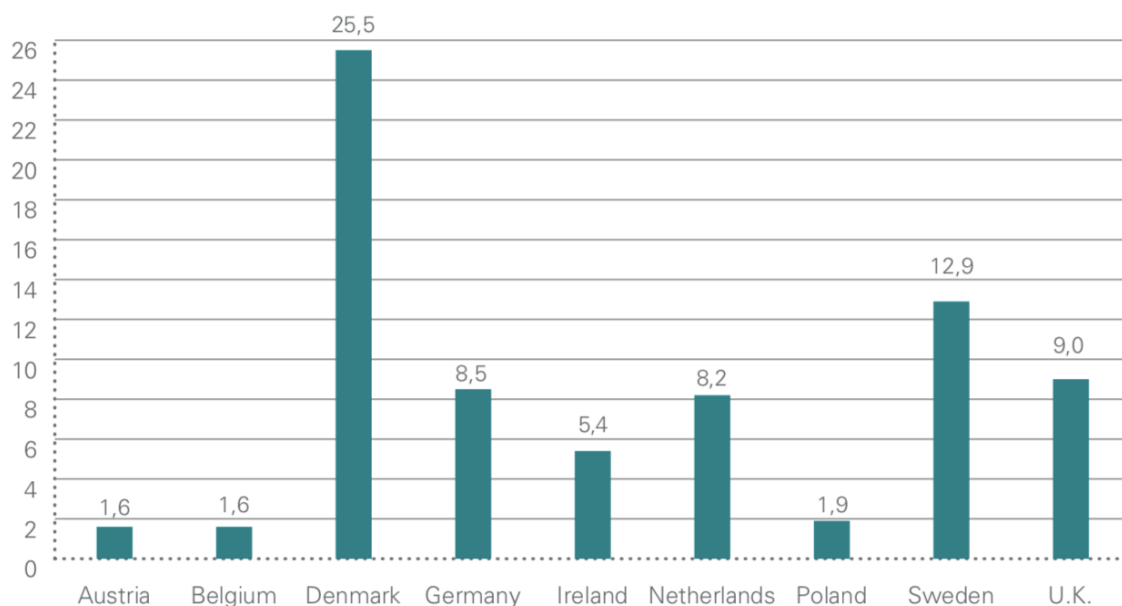


Figure 4 : Share of parallel imports in pharmacy market sales (%) – 2016
Source : EFPIA member associations (estimate)

B. A l'hôpital : un système d'appel d'offre favorisant le « mono-sourcing »

L'achat des médicaments dans les établissements publics de santé est soumis à l'Ordonnance n° 2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics. Selon l'Article 1, ces marchés publics respectent « les principes de liberté d'accès à la commande publique, d'égalité de traitement des candidats et de transparence des procédures. »(37)

Aujourd'hui la politique actuelle est à la réduction des coûts au niveau des établissements de santé qui doivent rationaliser et réduire leurs dépenses. Le programme PHARE « Performance Hospitalière pour des Achats Responsables » mis en œuvre par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) du Ministère de la Santé, vise à réorganiser le pôle achat dans les établissements de santé. Il les incite notamment à former des groupements d'achats nationaux, régionaux et infra régionaux (38). En France, dans les principaux groupements d'achats, nous pouvons citer par exemple l'UniHA, l'Union des Hôpitaux pour les Achats, initialement composée de 32 CHU et CH et qui compte aujourd'hui 110 groupements hospitaliers de territoire (GHT), dans le but de mutualiser leurs achats, expertises et compétences (39). Le Resah (le Réseau des Acheteurs Hospitaliers) et l'UGAP (l'Union des Groupements d'Achats Publics) sont les deux autres principaux groupements d'achats d'intérêt publics qui ont été désignés par la DGOS.

Cette réorganisation a plusieurs conséquences qui sont :

- Une baisse des prix
- La favorisation du « mono-sourcing »

Le but de ces groupements est de diminuer les coûts d'achats en obtenant des prix avantageux auprès des fournisseurs qui vont conclure les appels d'offre et approvisionner les centrales d'achats englobant une multitude de structures hospitalières.

Néanmoins, cette réorganisation conduit nécessairement au « mono sourcing » c'est à dire la sélection d'un seul fournisseur ayant le monopole de l'approvisionnement d'une spécialité pour l'ensemble du groupement d'achat. Cela représente des marchés et commandes de plus en plus importants et limite donc progressivement le nombre de fournisseurs potentiels. En cas de défaillance chez le fabricant ou le long de la chaîne d'approvisionnement, l'ensemble des établissements de santé est confronté à une rupture d'approvisionnement, sans fabricant alternatif. La sollicitation d'un autre laboratoire pharmaceutique conduit inévitablement à

plusieurs problématiques. Premièrement, il est difficile de trouver un autre fournisseur ayant la capacité de production requise. Le plus souvent il n'est pas préparé à l'importance de la demande de tous les établissements constituant le groupement d'achat. Il faudrait en effet investir en augmentant le rythme de production, en s'équipant de machines et lignes de production en un temps beaucoup trop court pour répondre à cette demande imprévue. Deuxièmement, le fournisseur de substitution applique généralement un prix plus élevé que celui convenu dans l'appel d'offre avec le fournisseur retenu, ce qui peut conduire à des dérives de la part de certains fournisseurs (18).

IV. La pandémie de COVID-19 : un exemple alarmant de la fragilité de la chaîne d'approvisionnement en situation de crise

A. L'exemple des curares : 1^{ère} classe thérapeutique touchée

La pandémie de COVID-19 apparue en fin d'année 2019 et arrivée en France début 2020 est l'exemple même d'un événement non prévisible, à l'échelle planétaire qui a entravé la disponibilité de certaines spécialités essentielles à la prise en charge de cas graves de patients atteints de COVID admis en réanimation. En effet, face à l'afflux de cas graves hospitalisés, les établissements hospitaliers ont dû faire face à des tensions d'approvisionnement en particulier des formes injectables de 5 principes actifs nécessaires à la prise en charge de ces milliers de patients. Il s'agit de deux hypnotiques qui sont le midazolam et le propofol et de trois curares (atracurium, cisatracurium et rocuronium)(40). Déjà fortement et fréquemment concernés par des ruptures d'approvisionnement, l'augmentation précipitée de patients admis en réanimation suite à l'explosion du nombre de cas graves atteints de la Covid-19 en Mars 2020 a fait accroître la demande de ces anesthésiants et curares utilisés pour relaxer les muscles au moment de l'intubation et faciliter la ventilation assistée des patients se trouvant en détresse respiratoire.

1. Une demande exponentielle

La Société française de pharmacie clinique (SFPC) et la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) ont mené des travaux auprès des pharmaciens et anesthésistes-réanimateurs des hôpitaux et cliniques mobilisés lors de la première vague de COVID 19.

Les résultats de cette enquête recueillis dans les PUI de près de 358 établissements différents ont révélé une croissance colossale de la consommation de ces molécules. En comparaison à l'année 2019, au sein des Unités de soins critiques, une augmentation de la consommation en Propofol de 81% a été observée en Mars et de 150% en Avril. Quant au Cisatracurium, sa consommation a augmenté de 311% en Mars et de 340% en Avril(41).

2. Une production à flux tendu

Pour des raisons économiques, petit à petit des laboratoires décident d'arrêter la commercialisation de ces médicaments matures, très peu chers et donc à faible rentabilité pour eux. C'est notamment le cas de ces spécialités utilisées en anesthésie, réanimation et qui sont pourtant essentielles à la continuité de certains actes. Leur faible rentabilité pousse les laboratoires pharmaceutiques à travailler à flux tendu, ne constituant ainsi que très peu de stock. Malheureusement l'approvisionnement en matière première n'a pas pu suivre l'augmentation significative de la demande. Certains laboratoires ont réussi à tripler leur production, ce qui est le cas de Merck MSD qui a triplé sa production de rocuronium. Mais il reste difficile pour les sites de production d'augmenter et de reconfigurer leurs lignes de production de manière significative en quelques mois lorsque la demande a été multipliée parfois par 10.

B. Les mesures prises par les Autorités en France

Les hôpitaux du monde entier ont dû faire face à un besoin croissant en médicaments et plus précisément en curares et hypnotiques injectables utilisés en réanimation. En France, plusieurs mesures ont été prises pour tenter de palier aux ruptures de stocks de ces spécialités représentant une préoccupation majeure.

1. Importation de spécialités destinées au marché étranger

En Avril dernier, face à l'urgence de la crise sanitaire, l'ANSM a eu recours à des canaux d'approvisionnement de marchés étrangers. En effet, l'Agence a commencé par importer et mettre à disposition trois spécialités d'anesthésie et de réanimation destinées à des marchés étrangers pour approvisionner les hôpitaux en France. Les spécialités suivantes étaient identiques à la spécialité de référence en France en terme de principe actif, concentration/dosage, volume du conditionnement primaire (flacon ou ampoule) et quantité totale de principe actif par conditionnement primaire :

- SUXAMETHONIUM ETHYPHARM 50mg/mL solution injectable (chlorure de suxaméthonium), importé du Royaume-Uni.
- DEXDEMATOMIDINA ALTAN 100 microgramos/ml concentrado para solución para perfusión (dexmédétomidine), importé d'Espagne.
- PROPOFOL LIPURO 1 % (10 mg/mL) émulsion injectable ou pour perfusion – 50 mL, importé du Japon.

Devant l'urgence de la situation sanitaire, ces spécialités ont été distribuées aux PUI dans leur langue d'origine sans étiquetage supplémentaire en français. Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses liées à un manque de compréhension de l'étiquetage, l'ANSM a mis à disposition des fiches explicatives pour chacune des spécialités importées, contenant en langue française les mentions suivantes :

- L'origine de la spécialité qui a été importée
- Les similarités et différences avec la spécialité de référence commercialisée en France
- Les conditions et précautions particulières d'utilisation
- Le laboratoire exploitant (42)

2. Recours à des spécialités à usage vétérinaire

Dans ce contexte exceptionnel simultané au niveau mondial, une nouvelle mesure a été prise par le gouvernement Français, faisant l'objet du « Décret n°2020-393 du 2 Avril 2020 complétant le Décret n°2020-293 du 23 Mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire »(43). Ce décret autorise les établissements de santé à recourir à des médicaments vétérinaires en cas d'indisponibilité de spécialités à usage humain.

Il prévoit la possibilité de prescrire, préparer, dispenser et administrer ces spécialités à usage vétérinaire en milieu hospitalier dans les conditions suivantes :

- La spécialité en question doit disposer d'une autorisation de mise sur le marché
- Elle doit être à même visée thérapeutique que la spécialité pharmaceutique à usage humain
- Elle doit présenter la même substance active, dosage et voie d'administration

Afin d'encadrer le recours aux spécialités à usage vétérinaire, l'ANSM a été chargée de dresser une liste de références dans laquelle elle a fixé les spécialités concernées et leurs principes actifs

désignés par leur dénomination commune internationale ainsi que leurs conditions de préparation et d'emploi. Ainsi, quelques jours après la parution du Décret au JO, l'ANSM a publié une première version de cette liste comportant deux spécialités vétérinaires à base de propofol à 10 mg/ml ainsi que leur rapport d'évaluation. Ces spécialités sont comparables à des spécialités à usage humain telles que PROPOFOL FRESENIUS 10 mg/mL, DIPRIVAN 10 mg/ml, PROPOFOL PANPHARMA 10 mg/ml et PROPOFOL LIPURIO 1% émulsion injectable ou pour perfusion(44).

D'un point de vue pratique, ce décret prévoit que leur utilisation dans des conditions particulières d'emploi et au vu de l'état clinique du patient, soit inscrite dans son dossier médical. Au même titre que les spécialités à usage humain, ces médicaments peuvent être « fournis et achetés par les collectivités publiques auprès des fabricants et distributeurs » et « peuvent être utilisés et pris en charge dans les établissements de santé, dans les mêmes conditions » que ces dernières. Il en est de même pour la déclaration des évènements indésirables qui doivent être signalés à l'ANSM et au CRPV selon le même circuit de pharmacovigilance que les médicaments à usage humain.(43)

3. L'Etat prend la main sur l'achat de 5 molécules : 3 curares et 2 hypnotiques

Malgré les précédentes mesures, la demande de ces spécialités a continué à s'accroître, rendant le personnel soignant impuissant face à l'afflux de patients admis en réanimation et nécessitant une prise en charge. C'est pourquoi l'Etat a décidé de mettre en place un nouveau dispositif en complément des précédentes mesures faisant l'objet du Décret n°2020-466 du 23 Avril 2020 complétant le Décret n°2020-293 du 23 Mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire ». Ce dispositif exceptionnel vise à maîtriser les tensions d'approvisionnement en renforçant et sécurisant l'approvisionnement des curares et hypnotiques utilisés en réanimation de manière équitable au sein du territoire Français. Mis en application à compter du 27 Avril 2021, ce dispositif prévoit que l'achat des 5 molécules prioritaires citées précédemment qui sont trois curares, l'atracurium, le cisatracurium, le rocuronium et deux hypnotiques injectables, le midazolam et le propofol soit assuré et centralisé au niveau national par l'Etat ou, pour son compte par l'Agence nationale de santé publique, placée sous la tutelle du ministère chargé de la santé et non plus par les établissements de santé eux-mêmes via le système d'achat

hospitalier. Ce décret prévoit que le Ministre chargé de la santé soit en charge de la répartition des stocks dans les établissements de santé, sur proposition de l'ANSM et des ARS. Le plan de répartition des stocks tient compte principalement de l'état des stocks de chaque établissement et de leur niveau d'activité en réanimation. Ce décret s'applique à l'ensemble des établissements de santé en France y compris aux hôpitaux des armées, Institution nationale des Invalides, structures médicales opérationnelles relevant du ministre de la défense déployées dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, services départementaux d'incendie et de secours, bataillon de marins-pompiers de Marseille et brigade de sapeurs-pompiers de Paris.(45)

En pratique, l'ANSM alloue de manière hebdomadaire une certaine quantité de ces 5 molécules prioritaires par région. Les PUI des établissements de santé sont tenues de mettre à jour une plateforme dédiée appelée « mapui.fr » dans laquelle elles doivent renseigner quotidiennement l'état de leur stock, afin d'assurer la transparence des informations et de réguler de manière équitable les stocks des différents acteurs sur l'ensemble du territoire Français. En fonction des données de stocks renseignées par les établissements, les dotations sont amenées à évoluer(46).

4. Recommandations

Les praticiens ont dû jongler entre les molécules et les dosages, ayant pour conséquence le risque de mésusage. Il semblait donc indispensable d'établir des protocoles et une surveillance renforcée de l'utilisation de ces spécialités.

Des recommandations ont donc été émises par plusieurs sociétés savantes en Avril 2020, venant compléter les précédentes mesures, afin d'élaborer des stratégies d'optimisation d'utilisation des molécules en tension d'approvisionnement et de favoriser des alternatives thérapeutiques. Elles ont récemment été détaillées et mises à jour en Décembre 2020 au vu du contexte. Les 4 sociétés savantes suivantes ont donc élaboré des préconisations communes :

- La Société Française d'Etude de Traitement de la Douleur (SFETD)
- La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)
- La Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)
- La Société de Réanimation de Langue Française (SRLF)(47)

La DGS a également fait parvenir un Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) sur la stratégie de prise en charge des personnes âgées et l'utilisation des traitements et alternatives thérapeutiques. Ce MARS s'articule autour de 3 axes et a pour but de guider les professionnels

de santé dans la prise en charge de patients atteints sévèrement de Covid. Le 1^{er} axe concerne des consignes et recommandations adressées aux établissements de santé venant en appui aux EHPAD. Le document précise les moyens à mobiliser et structurer pour les soutenir. Le 2^{ème} axe concerne les réflexions qu'il y a autour de l'optimisation de l'utilisation des traitements et des possibilités d'utilisation de traitements alternatifs comme évoqué précédemment grâce aux échanges des sociétés savantes. Enfin le 3^{ème} axe offre la possibilité de recours aux médicaments des postes sanitaires mobiles 2 (PSM2) qui est autorisé dans le cas où aucune alternative thérapeutique n'est disponible à court terme et uniquement dans le cas où au moins un lot polyvalent opérationnel est disponible en cas d'accident majeur(48).

Ces stratégies et documents disponibles sont principalement à destination des pharmaciens des PUI et des prescripteurs des établissements hospitaliers dans une démarche d'épargne de doses et de recours à des alternatives thérapeutiques pour limiter les tensions d'approvisionnement.

PARTIE 3 : Encadrement de l’approvisionnement en médicaments : quelles mesures et quelles perspectives d’évolution ?

Les ruptures d’approvisionnement constituent un problème de santé publique majeur pouvant compromettre la continuité des soins et qui à terme peuvent entraîner des conséquences graves pour les patients. On assiste à une augmentation significative des signalements de ruptures d’approvisionnement ces vingt dernières années, notamment pour des médicaments jugés essentiels. La gravité de la situation a conduit les pouvoirs publics à encadrer les obligations des différents acteurs impliqués et à mettre en place des mesures pour prévenir et assurer la continuité des produits de santé au travers de différents textes de lois. Même si ce phénomène existe depuis de nombreuses années, en France la première disposition législative à introduire cette notion date de 2011 et fût depuis, complétée et consolidée par différentes lois et différents décrets.

La figure ci-dessous reporte l’évolution chronologique de l’arsenal juridique venant encadrer la prévention et la gestion des ruptures d’approvisionnement des médicaments à usage humain en France en renforçant les obligations des entreprises.



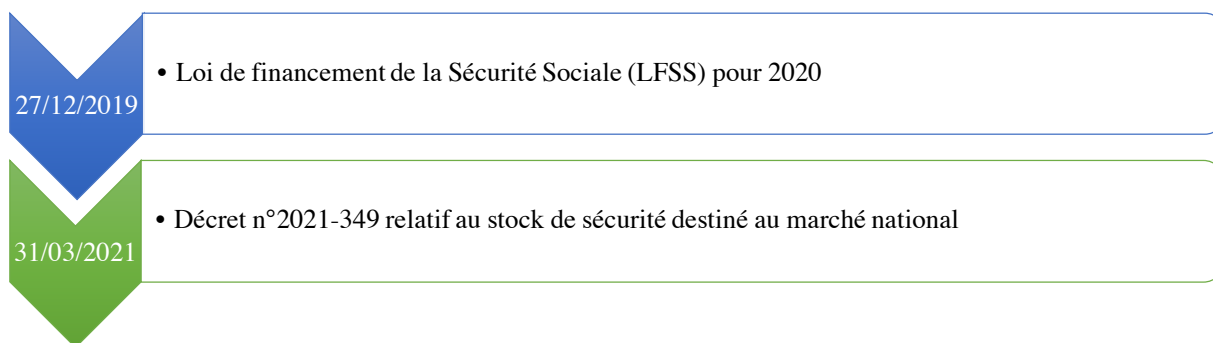


Figure 5: Evolution du cadre législatif et réglementaire

I. Cadre législatif et réglementaire, évolution et obligations qui en découlent

A. Droit communautaire européen applicable

En France, le dispositif de prévention et de gestion des pénuries de médicaments s'inscrit dans un cadre communautaire plus large défini par la directive européenne 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 Novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.(49) L'article 81 de cette directive prévoit que les Etats membres de l'Union Européenne imposent aux titulaires d'AMM et aux distributeurs de médicaments des obligations de service public.(50)

En 2004, la directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 Mars est venue modifier la précédente directive de 2001, notamment l'article 81 relatif aux obligations de service public(51). En effet, cette directive qui est la dernière en vigueur, fait évoluer l'article 81 en ajoutant un paragraphe obligeant les titulaires d'AMM et distributeurs à assurer un « approvisionnement approprié et continu » comme suit :

« 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. »(52)

Cette directive introduit également l'article 23 bis établissant une nouvelle obligation des titulaires envers les autorités compétentes nationales. En effet, il prévoit que le titulaire notifie à l'autorité compétente de l'Etat membre concerné, l'interruption provisoire ou définitive de la mise sur le marché d'un médicament et ce, au plus tard deux mois avant ladite interruption.(52)

B. Cadre juridique français avant 2011

En droit français, divers lois et décrets sont timidement venus préciser et appliquer les obligations de service public et de notification des titulaires et distributeurs dans le CSP.

Premièrement, l'article 23 de la loi n°2004-806 du 9 Aout 2004 a modifié l'article L5124-6 du CSP prévoyant que l'établissement pharmaceutique exploitant un médicament doit informer l'AFSSAPS (devenue ANSM) de tout risque de rupture de stock s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour le produit concerné ou si la rupture est liée à un accroissement brutal et inattendu de la demande.(53)

Cet article a de nouveau évolué suite à la parution de la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur. En effet, l'article 4 de cette loi modifie l'article L5124-6 du CSP en établissant et différenciant les délais d'information de risque de rupture à l'AFSSAPS en fonction de l'existence ou non d'alternative thérapeutique au produit concerné.

La première catégorie concerne les médicaments ou produits de santé utilisés pour traiter des pathologies graves et ne disposant pas d'alternative thérapeutique disponible en France. En cas de risque ou de décision avérée de suspension ou cessation de commercialisation, l'exploitant a un devoir d'informer l'AFSSPAS au plus tard six mois avant la date envisagée ou prévisible. Afin d'anticiper et de mettre en place des solutions alternatives, pour couvrir le besoin correspondant, la cessation de commercialisation ne peut intervenir avant la fin d'un délai convenu entre l'AFSSAPS et l'entreprise, dans la limite de six mois après la notification.

De plus, l'article prévoit que pour cette catégorie de produits, l'entreprise est tenue d'apporter sa collaboration à l'agence dans le but de mettre en place des solutions alternatives et si nécessaire des mesures d'accompagnement.

Par ailleurs, le délai d'information de l'AFSSAPS peut-être raccourci à deux mois au plus tard dans le cas de la deuxième catégorie qui englobe les médicaments ou produits de santé n'étant pas utilisés dans une ou des pathologies graves pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'existe sur le territoire français.(53)

D'autre part, l'article 2 du décret n°2008-834 du 22 août 2008 relatif aux établissements pharmaceutiques et à l'importation de médicaments à usage humain est venu créer l'article 5124-48-1 du CSP. En ligne avec la directive, il a introduit une nouvelle obligation pour les entreprises et exploitants ou distributeurs qui sont tenus d'assurer un approvisionnement

approprié et continu des pharmacies et des personnes autorisées à délivrer des médicaments afin de couvrir les besoins des patients français.(54)

C. Transposition en droit français de la Directive : loi Bertrand dite « loi médicament » loi n°2011-2012

Les mesures législatives ont considérablement été consolidées à partir de 2011, notamment suite au scandale autour du médicament Médiator®. Cette crise sanitaire a mis en évidence certaines failles dans le système de pharmacovigilance et en terme de transparence dans la déclaration et gestion des liens d'intérêt. Par conséquent, cela n'a pas permis une évaluation efficace du risque d'utilisation du Médiator® notamment en dehors du champ des indications autorisées dans l'AMM. C'est ainsi dans un contexte de crise sanitaire que la loi n°2011-2012 du 29 Décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a été adoptée sous le mandat de Xavier Bertrand en tant que Ministre de la Santé. Cette loi appelée plus communément « loi Bertrand » est le fruit de nombreux travaux de concertation ayant pour but de réformer le système de sécurité sanitaire des produits de santé et de redonner confiance à l'opinion publique. Pour pallier aux dysfonctionnements identifiés, cette loi était structurée autour de trois grands axes qui sont :

- La prévention et la lutte contre les conflits d'intérêts
- La création d'une nouvelle gouvernance, l'ANSM venant remplacer l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)
- Le renforcement du suivi des médicaments faisant l'objet d'une AMM, notamment en terme de pharmacovigilance et d'usage « hors AMM »(55)

Par ailleurs, cette loi est venue transposer en droit national les mesures énoncées précédemment par la directive de 2001 et de 2004 et consolider les mesures de prévention et de gestion des ruptures de médicaments, jusque là plutôt fragiles.

L'article L5124-6 a été à nouveau réformé, cette fois ci par l'article 46 de cette loi qui étend le délai de notification instauré par la loi de 2007. Désormais, les entreprises pharmaceutiques souhaitant cesser la commercialisation de médicaments utilisés dans une ou des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible en France doivent informer l'ANSM au plus tard un an avant la date prévue ou prévisible, qui était de six mois auparavant.

Le délai d'au moins deux mois reste inchangé pour les médicaments n'étant pas utilisés dans une ou des pathologies graves pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible en France.(55)

Ensuite l'article 47 de cette loi introduit de nouvelles obligations concernant les grossistes-répartiteurs qui n'étaient jusqu'à présent pas mentionnés. En effet, les articles L5124-17-1 et L5124-17-2 ont été créés afin de préciser les obligations qui leur incombent. L'article L5124-17 évoque une nouvelle disposition qui est la mise en place et l'organisation par les grossistes répartiteurs d'un système d'astreinte afin de répondre à des besoins urgents en médicaments qui pourraient avoir lieu en dehors de leurs jours d'ouverture habituels. En pratique, ce système d'astreinte doit être coordonné par les organisations représentatives ou à défaut d'accord par décision du directeur général de l'ARS du territoire. De plus, l'article L5124-17-2 prévoit que ces derniers remplissent leurs obligations de service public sur leur territoire de répartition et assurent l'approvisionnement continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients sur le territoire de répartition.(55)

D. Décret n°2012-1096 : première définition de ce qu'est une rupture d'approvisionnement en France

Le décret n°2012-1096 du 28 Septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain a été adopté par le premier ministre pour l'application de l'article 47 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Il pose ainsi un cadre réglementaire aux nombreux acteurs impliqués dans la chaîne de distribution du médicament afin de les encadrer et de les réguler dans le cadre de la prévention et de la gestion des pénuries de médicaments. Il s'applique ainsi aux exploitants, aux établissements pharmaceutiques se livrant à l'achat et au stockage de médicaments à usage humain tels que les grossistes répartiteurs, dépositaires, importateurs, distributeurs, ainsi qu'aux pharmaciens d'officine et de PUI.

L'article 4 de ce décret crée l'article R5124-49-1 du CSP, caractérisant pour la première fois la notion de rupture d'approvisionnement qui n'était jusqu'à présent pas précisée. Elle est définie « comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 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. »(56)

Au delà de cette définition, le décret vient préciser et renforcer les obligations incombant aux établissements pharmaceutiques exploitants et aux grossistes répartiteurs comme l'avait annoncé la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011.

1. Obligations des établissements exploitants

L'article 3 du présent décret vient modifier et compléter l'article R5124-48-1 du CSP par un paragraphe relatif à l'obligation d'approvisionnement. Les entreprises pharmaceutiques, en plus d'assurer un approvisionnement approprié et continu aux pharmacies et personnes autorisées à délivrer des médicaments, doivent désormais assurer ce même approvisionnement aux établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste répartiteur. Cette obligation des entreprises pharmaceutiques envers de nouveaux acteurs qui sont les grossistes répartiteurs a pour but de permettre à ces derniers de remplir leurs propres obligations que nous décrirons un peu plus loin afin de couvrir les besoins des patients en France.(56)

D'autres obligations sont introduites par l'article 4 précédemment cité. Premièrement, l'exploitant doit informer l'ANSM dès qu'il anticipe une potentielle rupture d'approvisionnement. En parallèle, il doit fournir plusieurs informations qui sont :

- Les délais de survenue
- Les stocks disponibles
- Les modalités de disponibilité
- Les délais prévisionnels de retour de la spécialité concernée sur le marché
- Les alternatives thérapeutiques(56)

Cet article prévoit également la mise en place de centres d'appel d'urgence permanents accessibles aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de PUI et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes répartiteurs. Ce dispositif géré par les établissements exploitants permet de faciliter la remontée d'information lors d'une rupture anticipée ou avérée en dispensant la spécialité manquante en urgence et à tout moment. En pratique, les professionnels de santé doivent être informés des numéros d'urgence et l'agence régionale doit être prévenue par le pharmacien en cas de recours à ce dispositif. A des fins de suivi et de traçabilité, l'exploitant est tenu de lister les appels et d'informer trimestriellement l'ARS de son territoire des approvisionnements d'urgence effectués en précisant les destinataires et les quantités fournies. De plus, les informations telles que la date de transaction, le nom du

médicament, le numéro de lot, la date de péremption de celui-ci, les quantités fournies ainsi que le nom et l'adresse du fournisseur et du destinataire sont des informations qui doivent obligatoirement être référencées et transmises à l'ANSM sous forme d'un bilan trimestriel.(56)

2. Obligations réglementaires des grossistes-répartiteurs

Comme mentionné dans la loi Bertrand, l'article 5 de ce décret apporte des obligations à un nouvel acteur qui est le grossiste répartiteur.

A l'initiation d'une demande d'ouverture en tant que grossiste répartiteur, l'établissement est tenu de déclarer le territoire de répartition qu'il envisage de couvrir et pour lequel il s'engage à répondre aux obligations de service public. Une fois ouvert, l'établissement peut à tout moment faire une demande de modification de son territoire couvert, justifiant le respect des obligations dont il est tenu. Toute demande de modifications est soumise à autorisation du directeur général de l'ANSM qui peut accepter ou refuser tout ou partie de la modification demandée.(57)

Afin de couvrir les besoins des patients en France de manière effective et suffisante, sur le territoire correspondant déclaré, chaque grossiste répartiteur doit disposer d'un assortiment de médicaments comportant au moins les 9/10èmes des présentations de spécialités pharmaceutiques commercialisées en France(57). Pour pouvoir couvrir ces besoins de manière effective et suffisante, ils doivent répondre à plusieurs obligations dont le fait d'être en mesure de satisfaire la consommation de sa clientèle habituelle pour une durée supérieure ou égale à deux semaines. Outre cette obligation de stock, pour toute commande passée par une pharmacie du lundi au samedi 14h, ils doivent être capables de l'honorer dans les 24h qui suivent. Cela s'applique à tous les médicaments hormis ceux réservés à l'usage hospitalier, les plantes médicinales et les médicaments homéopathiques. Dans le cas d'une spécialité appartenant à un groupe générique, le grossiste doit pouvoir fournir la spécialité de référence ainsi qu'une spécialité générique au moins. Dans le cas d'un groupe générique sans spécialité de référence, au moins deux spécialités génériques doivent être fournies.

Pour les commandes passées à partir de 14h le samedi jusqu'au dimanche ainsi que les jours fériés, les grossistes répartiteurs doivent participer à un système d'astreinte inter-entreprises permettant d'assurer l'approvisionnement de médicaments dans les délais et au maximum dans les huit heures suivant la commande. Ce dispositif d'astreinte a pour but de répondre aux situations sanitaires à caractère urgent ou par exemple aux besoins des pharmaciens d'officine

en médicaments de prescription notamment lorsqu'ils sont de garde. Le tableau des astreintes est transmis à fréquence semestrielle à l'ARS et à l'ANSM.(57)

Enfin, l'article 6 crée l'article R5124-59-1 du CSP introduisant l'obligation pour les grossistes répartiteurs d'informer les exploitants des médicaments faisant l'objet de rupture d'approvisionnement, dans le cas où ils n'ont pas encore été informés par ceux-ci ou par l'ANSM.(57)

3. Obligations réglementaires des autres acteurs

Si les exploitants et les grossistes répartiteurs se voient attribués un certain nombre d'obligations, l'ANSM est elle aussi tenue d'informer cette fois-ci les acteurs de première ligne qui sont les professionnels de santé, dans le cas d'une rupture d'approvisionnement anticipée ou effective selon l'article 4 de ce présent décret. Leur rôle s'étend également à l'accompagnement professionnels de santé en élaborant notamment des recommandations à leur égard.(58)

Il en est de même pour les pharmaciens exerçant dans les officines ou les PUI, qui doivent informer les entreprises exploitant de la ou les spécialités en rupture de stock s'ils n'ont pas déjà été informés.(56)

Le décret n°2012-1096 du 28 Septembre 2012 venant préciser la loi de n°2011-2012 du 29 Décembre 2011 a contribué à solidifier le cadre législatif encadrant les différents acteurs impliqués dans la chaîne d'approvisionnement des médicaments en instaurant un certain nombre d'obligations auxquels ils doivent répondre. Ces mesures ont porté leurs fruits puisque comme l'indique la figure 1, selon les rapports d'activités de l'ANSM, le nombre de signalements de ruptures et/ou tensions d'approvisionnement a peu augmenté entre 2013 et 2016 en atteignant un plateau autour de quatre cents signalements par an.

E. Loi n°2016-41 : Définition d'un MITM et première instauration de mesures contraignantes, les PGP

La lutte contre les ruptures de médicaments a été renforcée par la loi n°2016-41 de modernisation de notre système de santé (LMSS) dite « Santé » qui a été promulguée le 26 Janvier 2016.

Cette loi vise à :

- Renforcer la prévention et la promotion de la santé
- Faciliter au quotidien les parcours de santé
- Innover pour garantir la pérennité de notre système de santé
- Renforcer l'efficacité des politiques publiques et la démocratie sanitaire
- Des mesures de simplification(59)

Même si le nombre de signalement de ruptures a eu tendance à se stabiliser entre 2013 et 2016, il n'a cependant pas diminué notamment pour des médicaments jugés indispensables. C'est pourquoi il a été nécessaire de renforcer les obligations pesant sur les différents acteurs pour pouvoir renforcer le dispositif de lutte contre les pénuries de médicaments.

Jusqu'à présent les obligations applicables aux exploitants et grossistes répartiteurs n'étaient que d'ordre réglementaire puisqu'elles étaient principalement introduites dans le décret n°2012-1096 du 28 Septembre 2012. Cependant, la loi n°2016-41 crée un nouveau chapitre, le « Chapitre Ier quater : Lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments » qui est spécifique et qui permet d'élever au niveau législatif les obligations applicables aux différents acteurs tels que les titulaires, exploitants, grossistes répartiteurs, pharmaciens d'officine et de PUI et l'agence.

La grande avancée de cette loi réside dans l'introduction d'un nouveau dispositif de prévention pour prévenir les pénuries de médicaments. En effet, un dispositif de prévention a été mis en place visant à identifier des spécialités jugées comme indispensables selon certains critères fixés. Ainsi, l'article 151 de cette loi a défini une nouvelle notion qui est la notion de médicament d'intérêt thérapeutique majeur ou MITM. On entend par MITM « 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»(59).

1. Un renforcement des obligations applicables aux exploitants et titulaires d'AMM

Cette catégorisation et définition de MITM renforce ainsi l'implication des titulaires d'AMM et entreprises exploitantes dans la lutte contre les pénuries. En effet, au sein de cette catégorie de médicaments, si la rupture ou le risque de rupture de stock d'une spécialité présente pour les

patients un risque grave et immédiat du fait de ses caractéristiques, alors le titulaire de l'AMM et l'exploitant sont tenus d'élaborer et de mettre en œuvre ce qu'on appelle des plans de gestion des pénuries (PGP). Ces plans ont pour but de prévenir les ruptures et d'y pallier afin d'assurer la continuité des spécialités considérées comme indispensables pour les patients sous traitement. Ces PGP ne sont donc pas obligatoires pour tous les médicaments définis comme des MITM, mais seulement pour ceux présentant un risque grave et immédiat pour les patients. Il est donc de leur responsabilité de définir en interne les médicaments de leur portefeuille répondant à la définition de MITM. De plus, au sein de cette catégorie ils doivent établir la liste des médicaments pour lesquels un plan de gestion de pénurie doit être élaboré et la déclarer à l'ANSM. Ils ont également l'obligation de mettre en œuvre les PGP pour les vaccins indispensables qui sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé.(59)

L'article L5121-32 du CSP créé par l'article 151 de la loi, précise les obligations inhérentes à cette catégorie de médicaments. En effet, l'exploitant est tenu d'informer l'ANSM de tout risque de rupture ou toute rupture de MITM. Dans le cas d'un risque de rupture ou d'une rupture effective, après accord de l'ANSM, l'entreprise exploitante doit mettre en place des solutions alternatives qui ont été prévues et décrites dans le PGP. Toujours après accord de l'agence, elle doit également prendre les mesures d'accompagnement correspondantes nécessaires pour informer les patients via les associations de patients par exemple, et les professionnels de santé qui seraient amenés à utiliser ou prescrire les médicaments en situation de tension ou rupture de stock.(59)

Hormis cette notion de MITM, l'article 151 de la loi crée l'article L5121-29 du CSP prévoyant là encore un approvisionnement approprié et continu du marché national par les titulaires d'AMM et les entreprises exploitantes afin de couvrir les besoins des patients en France en assurant un approvisionnement des grossistes répartiteurs, leur permettant ainsi de remplir leurs obligations de service public. Ils doivent prendre toutes les mesures nécessaires pour prévenir et pallier à des difficultés d'approvisionnement et sont tenus de transmettre les informations dont ils disposent aux autres acteurs directs qui sont les pharmaciens d'officine, de PUI mais également les pharmaciens responsables ou délégués des grossistes répartiteurs.(59)

2. Un renforcement des obligations applicables aux grossistes répartiteurs

L'article 151 renforce les obligations applicables aux grossistes répartiteurs en modifiant l'article L5124-17-2 du CSP dans lequel il est prévu que dorénavant ils participent à la prévention et à la gestion des ruptures de médicaments au titre des obligations de service public auxquelles ils sont tenus de répondre.

L'article 151 crée également l'article L5124-17-3 introduisant de nouvelles contraintes et règles aux grossistes répartiteurs. En effet, ils ne sont autorisés à vendre en dehors du territoire national ou aux distributeurs en gros à l'exportation si et seulement s'ils sont capables de remplir leurs obligations de service public dont l'approvisionnement continu et approprié du marché français de manière à couvrir les besoins des patients. Ainsi, il leur est strictement interdit d'exporter à l'international ou de vendre à des distributeurs en gros à l'exportation, les MITM figurant sur la liste publiée par l'ANSM et pour lesquels un risque de rupture ou une rupture a été signalé. Cette mesure permet d'assurer que l'approvisionnement du marché français soit pleinement rempli avant de pouvoir vendre des médicaments jugés comme indispensables à d'autres marchés internationaux. Cela réduit donc le risque de ruptures en limitant le commerce parallèle précédemment cité comme pouvant être l'une des causes des ruptures de médicaments.

3. De nouvelles obligations pour les autres acteurs

A des fins de transparence et de transmission de l'information, l'article 151 de la loi prévoit que la liste des MITM pour lesquels un risque de rupture ou une rupture a été déclaré, doit être publiée sur le site internet de l'ANSM après décision du directeur général. Il est également précisé si les spécialités concernées peuvent être vendues au public au détail par les PUI.

En effet, en cas d'urgence sanitaire, il est prévu que les établissements disposant d'une PUI puissent, en cas de risque de rupture ou de rupture, vendre au détail au public les médicaments concernés après autorisation de l'ANSM.

En ce qui concerne les personnes autorisées à délivrer les médicaments en ville c'est à dire les pharmaciens d'officine, l'article L5121-33 du CSP créé par l'article 151, leur octroie la possibilité de délivrer des médicaments disposant d'une autorisation d'importation. Comme vu précédemment en cas de crise sanitaire comme la pandémie de Covid 19, plusieurs spécialités destinées à d'autres marchés internationaux ont été importées et délivrées en France afin de

pallier à des ruptures de médicaments indispensables aux soins des patients comme les curares et sédatifs. Cet article prévoit donc la possibilité de dispenser au détail des MITM ayant obtenu une autorisation d'importation, sur décision du directeur général de l'ANSM. Ces mesures exceptionnelles sont publiées sur le site de l'Agence.

F. Décret n°2016-993 accompagné des deux arrêtés du 26 et 27 Juillet précisant les MITM et vaccins devant faire l'objet du nouveau dispositif de prévention et gestion des ruptures de médicaments

Les conditions d'application de ce chapitre dédié à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement ont été ensuite déterminées par décret d'application en Conseil d'Etat. En effet, le décret n°2016-993 du 20 Juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement a pour but principal de définir les caractéristiques permettant d'identifier les MITM pour lesquels un PGP doit être élaboré ainsi que le contenu des PGP. De plus deux arrêtés du ministre chargé de la santé pris après avis de l'ANSM sont venus préciser les classes thérapeutiques auxquelles ils appartiennent ainsi que les vaccins concernés. Il s'agit des deux arrêtés suivants, complétant ledit décret :

- L'arrêté du 26 Juillet 2016 fixant la liste des vaccins devant faire l'objet des plans de gestion des pénuries (60)
- L'arrêté du 27 Juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (61)

Comme dit précédemment, le décret et les arrêtés ont pour but d'aiguiller les titulaires d'AMM et exploitants dans l'élaboration de la liste de MITM devant faire l'objet de PGP. Une nuance est à discerner dans la liste de l'arrêté du 27 Juillet 2016 qui concerne les classes thérapeutiques auxquelles certains MITM peuvent appartenir. Néanmoins, tous les médicaments appartenant à ces classes thérapeutiques ne sont pas forcément des MITM. Une fois les médicaments concernés identifiés, ils doivent prévoir des mesures de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement qui peuvent être transmises à l'ANSM et leur être demandées à tout moment.

Par ailleurs, l'article 1 du décret modifie l'article R5124-47 du CSP relatif aux centres d'appels d'urgence qui doivent être mis à disposition par les exploitants pour que les pharmaciens d'officine, de PUI et les pharmaciens responsables des établissements de grossistes répartiteurs puissent les joindre à tout moment en cas de rupture. Cet article offre la possibilité pour les

exploitants de sous-traiter la mise en place et la gestion des centres d'appel d'urgence ou tout système équivalent permettant un contact direct avec l'exploitant.

L'article R5124-48 du CSP quant à lui complété par l'article 2 du présent décret, introduit la possibilité pour les exploitants de faire appel à de nouveaux acteurs qui sont les dépositaires, dans le cadre de la prévention et de la gestion de toute situation de rupture.

Ensuite l'article 3 remplace l'article R5124-49 du CSP par de nouvelles mesures. Premièrement la notion de rupture d'approvisionnement est redéfinie « comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article [L. 5126-1](#) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments ». Deuxièmement, elle se distingue de la rupture de stock qui elle « se définit comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament » et qui est peut-être la cause d'une rupture d'approvisionnement.

Par ailleurs, le décret n°2012-1096 du 28 Septembre 2012, mentionnait l'obligation d'information auprès de l'ANSM en cas de rupture pour tous les médicaments. Alors que dans le présent décret, il est prévu que l'exploitant informe sans délai l'agence lorsqu'il anticipe ou constate une rupture de stock d'un MITM uniquement. Outre le signalement l'exploitant est tenu de fournir les informations suivantes :

- Délais de survenue en cas de rupture anticipée
- Stocks disponibles
- Modalités de disponibilité
- Délais prévisionnels de remise à disposition
- Spécialités alternatives pouvant se substituer à la spécialité pharmaceutique manquante
- Mesures prévues dans le PGP pour les MITM faisant l'objet de PGP

Concernant les centres d'appels d'urgence, les exploitants doivent dorénavant assurer la traçabilité des appels émanant des pharmaciens d'officine de PUI et responsables des grossistes répartiteurs ainsi que la traçabilité des réponses apportées par celui-ci.

Néanmoins on constate le retrait de plusieurs mesures importantes qui avaient été introduites dans le décret n°2012-1096 du 28 Septembre 2012. En effet, les exploitants n'ont désormais plus l'obligation d'informer l'ARS des approvisionnements d'urgence et ils n'ont également plus le devoir d'établir et d'envoyer des bilans trimestriels de ces approvisionnements à

l'ANSM. De plus, il apparaît que l'information des professionnels de santé sur les ruptures anticipées et effectives ainsi que sur les recommandations qui en découlent n'est plus requise.

Ensuite, l'article 4 crée deux nouveaux articles qui viennent préciser les nouvelles mesures nécessaires à la mise en place de ce nouveau dispositif de prévention et de gestion des pénuries de médicaments.

Premièrement l'article R5124-49-4 du CSP rappelle qu'il est de la responsabilité des titulaires d'AMM et exploitants de déterminer parmi les MITM appartenant aux classes thérapeutiques mentionnées par l'arrêté du 27 Juillet 2016, ceux qui doivent faire l'objet d'un PGP. Plus concrètement, cet article énonce les caractéristiques qui vont leur permettre de procéder à l'identifications des spécialités concernées qui sont :

- 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.(62)
- 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.(62)

Ces critères d'identification précis doivent permettre aux titulaires et exploitants d'identifier les MITM de leur portefeuille pour lesquels un PGP doit être élaboré et mis en œuvre.

Ensuite l'article R5124-49-5 se concentre sur les PGP en eux-mêmes, leur contenu et leur mise en œuvre. A noter que chaque PGP doit prendre en compte de manière spécifique les principes de gestion du risque du cycle de fabrication et de distribution du médicament concerné et sont modifiés et actualisés par les titulaires et exploitants si besoin. Afin de pouvoir gérer de manière efficace des ruptures d'une spécialité concernée, le PGP peut prévoir diverses dispositions telles que :

- La constitution de stocks de médicaments destinés au marché national en fonction des parts de marché de chaque entreprise pharmaceutique

- Des sites de fabrication de matières premières et de produits finis alternatifs, pour justement avoir un « back up » en cas de défaillance chez le fabricant principal.
- L'identification de solutions thérapeutiques alternatives

Par ailleurs, la liste des MITM faisant l'objet de PGP est mentionnée dans l'état de l'établissement et le contenu des PGP est tenu à la disposition de l'ANSM et si elle le demande, doit lui être transmis à tout moment.

L'article 5 du décret quant à lui, modifie les articles R5125-46-1 et R5126-7-1 du CSP, introduisant la possibilité pour les pharmaciens d'officine et de PUI de solliciter un approvisionnement en urgence et non plus seulement d'en informer l'exploitant en cas de rupture de stock.

Enfin, l'article 6 du présent décret définit son délai d'implémentation qui est de six mois à compter de sa publication au journal officiel c'est à dire le 22 Juillet 2016. Ce délai a ainsi laissé peu de temps aux différents acteurs et plus particulièrement aux titulaires et exploitants qui ont du identifier les MITM nécessitant l'élaboration de PGP, réaliser les PGP et les mettre en œuvre avant le 22 Janvier 2017, date de mise en application de ce nouveau dispositif de prévention.(62)

G. Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2020 : un renforcement conséquent des mesures

Devant l'accélération de l'indisponibilité des médicaments, quatre ans après la parution du décret n°2016-993, de nouvelles mesures notables envers les industriels plus particulièrement, ont été introduites par l'article 48 de la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2020 qui est parue au Journal Officiel du 27 Décembre 2019.

Premièrement, cet article précise l'obligation de stock de sécurité dans l'article L5121-29, prévoyant que les titulaires d'AMM et exploitants constituent un stock de sécurité dont la limite sera fixée par décret et ne pourra excéder quatre mois de couverture des besoins en médicament. Ce stock de sécurité, basé sur le volume des ventes au cours des douze derniers mois glissants, est destiné au marché français mais peut également être stocké sur le territoire d'un état membre de l'UE ou de l'EEE. La localisation doit être tenue à disposition de l'ANSM et peut lui être transmise à tout moment à sa demande.

Ensuite la modification de l'article L5121-31 a un impact considérable pour les titulaires et exploitants puisqu'il prévoit que dorénavant, tous les MITM doivent faire l'objet d'un PGP et non plus seulement 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, cela contraint les industriels à élaborer et mettre en œuvre des PGP pour beaucoup plus de spécialités.

Depuis 2016, l'obligation de déclaration d'un risque de rupture ou d'une rupture d'un MITM à l'ANSM incombait aux exploitants uniquement. Il en était de même concernant la mise en place de solutions alternatives, de mesures d'accompagnement, d'information et de mesures définies au préalable dans les PGP. Mais au fil des années, on remarque une volonté d'impliquer de plus en plus les titulaires d'AMM dans les textes législatifs et réglementaires. C'est notamment le cas de l'article L5121-32 du CSP dans lequel ces obligations s'appliquent désormais aux exploitants mais également aux titulaires d'AMM.

L'article L5121-33 crée deux paragraphes importants dans lesquels il est prévu que l'industriel fournisse des solutions alternatives à ses frais en cas de force majeure. En pratique, l'ANSM peut dans un premier temps demander à l'exploitant des mesures de contingentement :

- Quantitatif, pour homogénéiser la couverture nationale et ne pas concentrer localement le stock du médicament concerné.
- Qualitatif, pour restreindre le médicament concerné à certaines indications.

Mais en effet, en dernier recours, le directeur général de l'ANSM peut demander à l'entreprise défaillante d'importer des solutions thérapeutiques alternatives à proportion de sa part dans la couverture des besoins jusqu'à six mois précédent la rupture et ce dans la limite de la durée de la rupture de stock. Ce dispositif devient une obligation légale, il est mis en place en cas de rupture ou de risque de rupture d'un MITM présentant un risque grave et immédiat pour les patients ou pour les vaccins indispensables lorsque :

- ni les alternatives thérapeutiques éventuellement disponibles sur le territoire français
- ni les mesures communiquées par l'exploitant

ne permettent de couvrir les besoins nationaux.

De plus, dans la limite de sa part dans la couverture des besoins dans les six mois précédents la rupture, l'entreprise pharmaceutique est tenue de verser à la Caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) la différence entre les montants remboursés par l'assurance maladie pour la spécialité importée et les montants relatifs à la prise en charge de la spécialité initiale.

Le dernier paragraphe concernant la possibilité pour les pharmacies d'officine de délivrer des MITM importés en cas de rupture n'est pas modifié.

Enfin, l'article L5124-6 qui porte sur les arrêts de commercialisation est également modifié. Dorénavant l'ANSM doit être informée au moins un an avant la suspension ou cessation de commercialisation d'un MITM par l'exploitant contre deux mois au plus tard pour toutes les autres spécialités n'étant pas des MITM.(63)

H. Une publication tardive du décret n°2021-349

Afin de lutter contre les risques de ruptures d'approvisionnement en médicaments et les ruptures en elles-mêmes, l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 décrite précédemment, devait faire l'objet d'un décret d'application précisant les modalités de mise en œuvre concernant les nouvelles mesures contraignantes et plus particulièrement la nouvelle obligation de constitution d'un stock de sécurité par les industriels pharmaceutiques. Cependant, ce décret a fait l'objet de multiples débats entre les associations d'usagers de la santé et les industriels représentés par leur syndicat « les Entreprises du médicament » (LEEM) et a tardé à paraître. En effet, alors que des échanges soutenus à propos de la durée de couverture du stock de sécurité avaient lieu en 2020, les nouvelles dispositions de la LFSS pour 2020 sont entrées en vigueur en Juin 2020. Autrement dit, les industriels étaient tenus de constituer un stock de sécurité sans en connaître les modalités et la durée jusqu'à la publication tant attendue du décret n°2021-349 au Journal Officiel le 31 Mars 2021.

Par ailleurs, les obligations relatives aux exploitants dans l'article R5124-48-1 du CSP introduites par le décret n°2016-993 du 20 Juillet 2016, deviennent désormais applicables aux titulaires d'AMM également. En effet ils sont tenus d'assurer un approvisionnement approprié et continu des pharmacies et personnes autorisées à délivrer des médicaments et des grossistes répartiteurs afin de couvrir les besoins des patients en France. Ils peuvent aussi être amenés à faire appel à des dépositaires.(64)

Enfin, le paragraphe II de l'article R.5124-49-1 modifié rappelle la définition d'une rupture de stock et impose non plus seulement aux exploitants mais également aux titulaires d'AMM d'informer l'ANSM dès qu'ils identifient un risque de rupture ou une rupture selon les modalités et le modèle de déclaration fixés par décision du directeur général de l'ANSM.(64)

Ce décret entrera en vigueur le 1^{er} Septembre 2021.

1. Constitution du stock de sécurité

Pour comprendre les débats qui ont eu lieu autour de ce décret, les différentes étapes d'élaboration ont été détaillées ci-dessous :

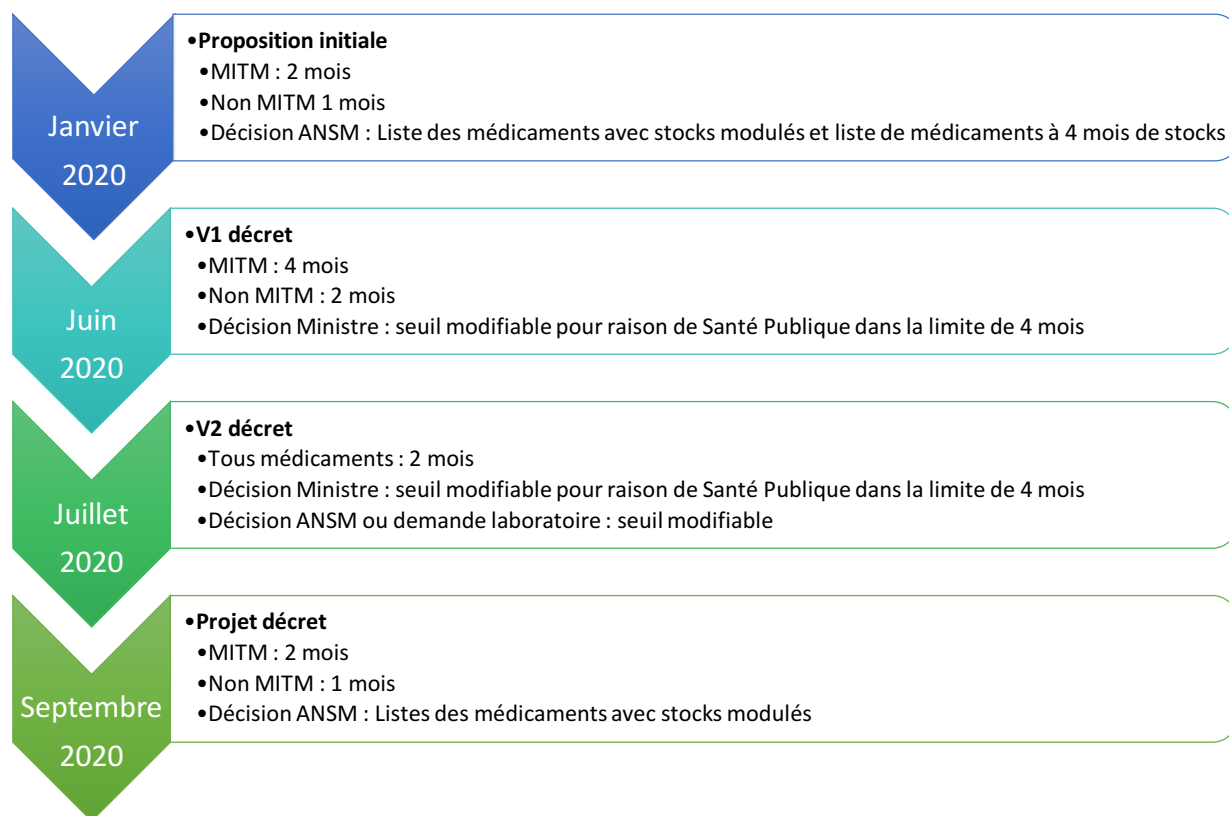


Figure 6 : Décret d'application stocks : des échanges soutenus en 2020
Source : LEEM

Plusieurs versions ont été revues et ont conduit à un projet de décret déposé selon la procédure de consultation TRIS (Technical Regulation Information System). Ce projet prévoyait l'obligation de constituer un stock de sécurité d'une durée minimale de deux mois de couverture des besoins pour les MITM tandis qu'elle était d'au moins un mois pour les médicaments hors MITM. Sur décision du Directeur Général de l'ANSM, la durée de stock pouvait être augmentée ou diminuée selon les spécialités et classes thérapeutiques concernées.(65)

Ce projet de loi a été repris notamment par l'association des consommateurs (UFC), jugeant la durée minimale de couverture de stock proposée par le décret inadmissible car insuffisante par rapport à ce qui était prévu par la loi et qui jugeait inadmissible de réduire la durée minimale de couverture de stock alors que la loi prévoyait qu'elle puisse aller jusqu'à quatre mois. Dans

un communiqué de presse datant du 9 Novembre 2020, le LEEM revient sur l'article ayant relayé l'étude de l'UFC. Il rappelle l'irréalisme d'un point de vue industriel de constituer un stock de sécurité de quatre mois pour tous les MITM du fait du nombre de spécialités concernées, des normes de qualité relatives à la gestion de ces stocks de sécurité. De plus, à l'échelle Européenne, si tous les Etats membres étendent cette politique préventive, cela risque d'avoir un effet délétère à long terme puisque les médicaments seraient petit à petit réservés par chaque pays, privant inévitablement les autres(66). Par ailleurs, dans la Gazette n°109 de l'AFAR publiée en Juillet 2021, la Présidente de la section C de l'Ordre National des Pharmaciens insiste sur le fait que l'Ordre et l'ANSM travaillent de manière conjointe sur la mise en application de ce décret. De son point de vu, le contenu de ce décret permettrait une bonne disponibilité des médicaments même si certaines problématiques méritent d'être discutées comme les produits avec une forte saisonnalité ou ceux ayant une péremption très courte. Tout comme le LEEM, elle appelle à la vigilance car cette obligation ne doit pas se transformer en stocks dormants ou ruptures fictives.(67)

Suite à la parution du décret n°2021-349 du 31 Mars 2021 on remarque ainsi que les délais du projet de décret ont été revus à la baisse. En effet, les modalités de constitution de stocks ont été précisées dans l'article R5124-49-1 du CSP ainsi modifié par l'article 3 du décret. Le stock de sécurité est défini comme le stockage du nombre d'unités de produit fini d'une spécialité prêtes à être distribuées sur le territoire français, au moins équivalent à la durée de couverture des besoins fixée ci-dessous :

- Pour les MITM, le stock de sécurité minimal correspond à au moins deux mois de couverture des besoins.
- Pour tous les autres médicaments, ce stock est réduit à une semaine de couverture des besoins. Mais il est porté à un mois pour les médicaments de santé publique.

Sachant que la durée de couverture est calculée sur la base du volume des ventes en France au cours des douze derniers mois glissants hors situations exceptionnelles.(64)

Etablir cette obligation de stock a pour but de sécuriser et garantir l'approvisionnement des médicaments ayant un intérêt thérapeutique majeur en France tels que les antiinfectieux, les anticancéreux, les antiparkinsoniens ainsi que de nombreuses autres classes thérapeutiques.

Toutefois, des aménagements sont possibles, pour les MITM uniquement. En effet, l'ANSM peut à son initiative ou à la demande des industriels, adapter la durée du stock de sécurité d'un MITM.

D'une part, le titulaire d'AMM ou l'exploitant peut demander la diminution du seuil du stock de sécurité d'un MITM pour l'un des motifs suivants :

- La durée de conservation de la spécialité est incompatible avec le seuil fixé
- La production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine
- La saisonnalité des besoins de la spécialité
- La spécialité est un gaz à usage médical

La décision revient au Directeur Général de l'agence, et elle est considérée comme rejetée en cas de silence de plus de deux mois à compter de la demande de modification de seuil.(64)

D'autre part, dans le cas où une spécialité fait l'objet de risques de rupture ou de ruptures de stocks réguliers dans les deux années civiles précédentes, le Directeur Général de l'agence se réserve le droit d'augmenter le seuil du stock de sécurité au delà des deux mois requis et sans excéder les quatre mois de couverture des besoins. Si tel est le cas, les titulaires d'AMM et exploitants sont informés afin d'être mis à même de présenter leurs observations au Directeur Général de l'agence dans un délai de quinze jours avant la mise en œuvre de la modification. Cette modification du seuil de sécurité prend effet dans un délai de six mois dès lors que la décision du Directeur Général a été notifiée pour une durée de deux ans renouvelables.

Le tableau ci-dessous récapitule le délai de couverture des stocks de sécurité en fonction des cas.

	Stock de sécurité en règle générale	Stock de sécurité majoré à la demande de l'ANSM	Stock de sécurité diminué à la demande du titulaire ou de l'exploitant
Tout MITM (mentionné à l'article L.5111-4 du CSP)	2 mois	Jusqu'à 4 mois	Au cas par cas
Tout autre médicament (non mentionné à l'article L.5111-4 du CSP) contribuant à une politique de santé publique	1 mois	Non applicable	Non applicable
Tout autre médicament (non mentionné à l'article L.5111-4 du CSP)	1 semaine	Non applicable	Non applicable

Figure 7 : Constitution des stocks de sécurité d'après le décret n°2021-349 du 30 Mars 2021

4. Elaboration des plans de gestion de pénuries

Ensuite, l'article 4 du décret adapte et remplace l'article R.5124-49-5 du CSP relatif à l'obligation d'élaboration d'un PGP pour tous les MITM. En effet, il précise la responsabilité pour les titulaires d'AMM et exploitants, d'élaborer des PGP dans le respect des lignes directrices établies par l'ANSM ainsi qu'à leur mise en œuvre. Les lignes directrices ont fait l'objet d'un projet de décision datant du 3 Juin 2021. L'ANSM a engagé une consultation publique permettant aux professionnels de santé, patients, grand public et industriels d'apporter leur contribution sur le contenu et les attentes à intégrer aux PGP. Suite aux contributions, l'ANSM a publié les lignes directrices le 22 Juillet 2021 afin de permettre aux industriels une mise en application au 1^{er} Septembre 2021. Leur contenu est exposé en *Annexe 3 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur*. Comme déjà mentionné dans le décret n°2016-993 du 20 Juillet 2016, les PGP doivent tenir compte des risques relatifs au cycle de fabrication et de distribution

de la spécialité en question et doivent être actualisés si besoin. Avant ils « pouvaient prévoir » la constitution de stocks destinés au marché national, des sites alternatifs de matières premières ainsi que de produits finis et l'identification d'alternatives thérapeutiques. Alors qu'aujourd'hui ils « prévoient » la constitution des stocks de sécurité destinés au marché national ainsi que l'identification de spécialités alternatives. Par ailleurs, ils « peuvent prévoir » d'autres sites de fabrication de matières premières et d'autres sites de fabrication de produits finis. De plus, la liste des MITM est mentionnée dans l'état de l'établissement et les PGP sont chaque année adressés à l'ANSM selon des modalités définies par décision du directeur général et transmis à tout moment, à sa demande.(64)

E. Les sanctions applicables

La loi n°2011-2012 du 29 Décembre 2011 fut la première à introduire des sanctions financières pour les entreprises exploitantes et grossistes répartiteurs ne répondant pas à leurs obligations. Aujourd'hui les différents acteurs sont soumis à sanctions administratives et financières. En effet, dans l'article L5423-8 du CSP modifié par la loi n°2019-1446 du 24 Décembre 2019, le fait pour un grossiste répartiteur de ne pas respecter ses obligations de service public constitue un manquement soumis à sanction financière.

L'article L5423-9 du CSP quant à lui liste les manquements soumis à sanction financière relatifs aux titulaires d'AMM et aux entreprises exploitantes comme :

- Le fait de ne pas constituer le stock de sécurité destiné au marché national comme prévu dans l'article L5121-29.
- Le fait de ne pas informer l'ANSM au moins un an avant la date envisagée ou prévisible de suspension ou cessation de la commercialisation d'un MITM pour lequel il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible en France lorsqu'ils en ont connaissance.
- Le fait de cesser la commercialisation d'une MITM avant la fin du délai nécessaire à la mise en place de solutions alternatives pour couvrir les besoins ou le fait de ne pas informer immédiatement l'ANSM des mesures engagées pour suspendre la commercialisation en cas d'urgence ou de retrait de lot.
- Le fait de ne pas respecter l'obligation d'élaborer et de mettre en œuvre un PGP pour les MITM et les vaccins figurant dans l'arrêté, le fait de ne pas déclarer à l'ANSM la liste des médicaments pour lesquels ils élaborent un PGP ou le fait de ne pas prévoir dans le PGP des mesures suffisantes pour pallier à ces ruptures.
- Le fait de ne pas procéder à l'importation d'une alternative thérapeutique exigée par l'ANSM lorsque du fait de ses caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture d'un

MITM ou d'un vaccin listé par arrêté présente pour les patients un risque grave et immédiat.

- Le fait de ne pas prévenir l'ANSM dès qu'ils ont connaissance de tout risque de rupture ou de toute rupture d'un MITM, le fait de ne pas mettre en œuvre les mesures prévues dans le PGP ou le fait de ne pas mettre en œuvre les mesures d'accompagnement et d'information des professionnels de santé et des patients.(68)

Concernant les manquements précédents, listés à l'article L.5423-9, outre les sanctions financières, l'ANSM se réserve le droit d'ajouter une astreinte journalière pour chaque jour de rupture d'approvisionnement constatée, 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.(69)

Selon le rapport d'activité de 2019 de l'ANSM publié le 4 Novembre 2020, seulement trois sanctions financières ont été prononcées entre 2016 et 2019 dont deux en 2019. C'est notamment le cas du laboratoire MSD France qui commercialise les spécialités suivantes disponibles en plusieurs dosages et formes pharmaceutiques, dont les substances actives sont la levodopa et carbidopa :

- SINEMET® 100 mg/10 mg, comprimé
- SINEMET® 250 mg/25 mg, comprimé
- SINEMET LP® 200 mg/50 mg, comprimé à libération prolongée

En effet, ce médicament indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative a commencé à être en rupture de stock en Aout 2018 suite à la fermeture de la seule usine le produisant. Cette usine basée en Amérique a fermé pour se remettre aux normes qualité à la suite d'une inspection, ce qui a inévitablement conduit à une rupture de stock et ainsi à une rupture d'approvisionnement dans le monde entier. En 2018, même si tous les MITM ne devaient pas forcément faire l'objet de PGP, ceux pour lesquels, du fait de leurs caractéristiques, la rupture ou le risque de rupture de stock présentait pour les patients un risque grave et immédiat devaient faire l'objet d'un PGP qui serait mis en œuvre en cas de tension ou de rupture avérée. De par leurs indications et du fait de l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles en quantité suffisante sur le marché en France, MSD avait donc l'obligation d'élaborer un PGP pour ces spécialités à partir du 22 Janvier 2017, date de mise en application du décret n°2016-993. Or, en date du 10 Octobre

2018, alors que ces spécialités étaient en rupture, il a été constaté que le laboratoire ne disposait pas de PGP alors qu'il y était tenu depuis Janvier 2017. La société MSD France n'a donc pas mis en place de mesures de prévention et de gestion des ruptures, ni d'alternatives thérapeutiques comme prévu par la loi. Au vu des critères et des modalités de sanctions financières précédemment décrites, le laboratoire a écopé d'une sanction financière de 348 623 euros. Cette décision a été publiée sur le site internet de l'ANSM pendant une durée d'un mois au même titre que les autres décisions de sanctions prises par l'ANSM.

On assiste ainsi ces dernières années plus particulièrement à un renforcement de l'arsenal juridique et réglementaire de prévention et gestions des pénuries de médicaments.

II. Perspectives et autres dispositions qui s'articulent autour de la feuille de route ministérielle 2019-2022

Face à l'ampleur du phénomène des pénuries de médicaments, en 2018 plusieurs acteurs se sont emparés du sujet comme l'Académie Nationale de Pharmacie dans un rapport sur l'indisponibilité des médicaments ou comme le Sénat dans son rapport d'information. En 2019 c'est la Ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn qui a présenté sa feuille de route 2019-2022 opérationnelle « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ». Fruit de nombreux travaux de concertation entre les différents acteurs, elle s'articule autour de grands axes qui sont :

- 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(70)

Vingt-huit actions à mener sont réparties dans ces quatre axes.

La LFSS pour 2020 et le récent décret n°2021-349 s'inscrivent notamment dans le cadre des engagements de cette feuille de route ministérielle 2019-2022.

A. Premier axe visant à renforcer la transparence et la transmission d'informations pour une meilleure communication

Le but de ce premier axe est principalement de fluidifier la transmission d'information fiable entre les différents acteurs. Une des premières actions consistait à élargir l'accès et l'utilisation de l'outil collaboratif qui est le DP-Ruptures, à tous les acteurs impliqués. C'est chose faite puisque depuis 2020 il a été étendu aux grossistes répartiteurs en plus des acteurs initiaux qui étaient les fabricants et pharmaciens.

Une autre des actions était la mise en place d'une cellule de coordination de l'information sur la disponibilité des médicaments. En effet depuis le début d'année 2021, un comité d'interface constitué de l'ANSM et des instances représentatives des fabricants et exploitants de médicament, constitue un groupe de travail dédié aux pénuries de médicaments. Cette cellule a pour but d'améliorer la communication et de constituer une interface avec les autorités compétentes dont l'ANSM.

Afin de rendre plus accessible les informations relatives aux pénuries de médicaments et plus particulièrement de MITM, une des actions prévoyait la refonte du site internet de l'ANSM. Il y a quelques mois, l'ANSM a en effet mis en ligne son nouveau site internet dont l'un des objectifs était de mieux optimiser la communication envers les professionnels de santé et les patients.

Par ailleurs, le 3 Mai dernier, l'ANSM a lancé sa plateforme TRUSTMED, un outil dédié à la télé déclaration des risques de ruptures et des ruptures de stock des MITM par les exploitants. La plateforme permet de collecter les données de signalement ainsi que les mesures entreprises pour pallier aux ruptures. Sa mise en place est une grande avancée et s'inscrit dans une volonté de numérisation et de transparence, intensifiée ces dernières années.(71)

Enfin, ce premier axe prévoit une mobilisation accrue des professionnels de santé dans la communication d'informations fiables sur les pénuries de certaines spécialités. Cette communication appropriée vise en partie à prévenir la survenue d'erreurs médicamenteuses et leur conséquence comme la survenue d'effets indésirables lorsque les patients sont amenés à remplacer leurs médicaments habituels indisponibles par une autre spécialité.

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

Parmi les nouvelles actions de gestion de pénurie, l'une d'elles concerne l'adoption de la loi n°2019-774 du 24 Juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé. En cas de rupture de stock d'un MITM, cette loi acte la possibilité pour un pharmacien de remplacer la spécialité concernée par une autre conformément aux recommandations publiées sur le site de l'ANSM(72). Ces recommandations sont établies après consultation des professionnels de santé et associations d'usagers du système de santé agréées (72). Ce dispositif constitue une grande avancée en apportant une solution rapide et en permettant de limiter l'impact des pénuries pour les patients.

La poursuite du travail préfigurateur du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) sur les anticancéreux à risque fort de pénuries figure également parmi les actions(70). En effet, ce travail a été piloté par l'Institut national du cancer (INCa) et le LEEM dans le cadre de la mesure « Sécuriser l'approvisionnement en anticancéreux à risque fort de pénuries » à l'issue du CSIS de Juillet 2018.(70) Ces travaux se décomposent en quatre étapes, dont la première menée en 2019 consistait à établir une liste de médicaments anticancéreux jugés indispensables (liste de 43 MITM), dont l'indisponibilité entraîne pour les patients un risque grave et immédiat et selon plusieurs critères établis. En 2020, une analyse de criticité devait être conduite pour déterminer le risque de tension sur chacune de ces spécialités en prenant en compte des indicateurs traduisant la fragilité du marché et de la chaîne de production(24). Une liste non exhaustive de ces indicateurs est présentée ci-dessous :

- Le nombre de laboratoires exploitant la spécialité concernée sur le marché français
- Le nombre de fournisseurs de substances actives
- Le nombre de sites de conditionnement primaire et secondaire
- Le pourcentage de fournisseurs en Asie
- Le pourcentage de sites de conditionnement et de substances actives hors de l'UE(24)

La prise en compte de ces indicateurs et l'élaboration d'une cartographie des sites de production vont permettre de développer des solutions de sécurisation et d'approvisionnement renforcé pour les MITM à fort risque de pénurie(70).

La sécurisation du maintien sur le marché des antibiotiques figure aussi dans la feuille de route. Portée par le Comité Stratégique de Filière des industries et technologies de santé (CSF),

l'objectif à terme est d'assurer le maintien sur le marché des antibiotiques jugés comme essentiels.(70)

Une autre des mesures visait à impliquer les patients par l'intermédiaire des représentants des usagers dans l'évaluation des plans de gestion de pénuries à des fins de transparence notamment.(70) Cette mesure a récemment été initiée puisque l'ANSM a publié un projet de décision des lignes directrices visant à préciser le contenu des PGP. Ce projet fait l'objet d'une consultation publique pour que les différentes parties dont les industriels, patients, associations de patients puissent contribuer à l'élaboration de ces lignes directrices.

De plus, afin que les PGP puissent être adaptés aux problématiques rencontrées par les laboratoires, il apparaît nécessaire d'introduire la notion de « PGP renforcé » pour des médicaments plus touchés par les pénuries ou pour certaines classes thérapeutiques spécifiquement impactées.(70)

Comme mentionné dans les causes d'origine économique, il devient nécessaire d'adapter le système de procédures d'achat dans les établissements de santé afin de sécuriser l'approvisionnement en médicaments(70). Pour y parvenir, la feuille de route prévoit d'étendre l'utilisation d'appels d'offres multi-attributaires pour permettre de disposer d'au moins deux sources industrielles capables de fabriquer une spécialité. D'autres mesures comme le stockage de produits dans des entrepôts centraux au niveau GHT par exemple pourraient amortir le phénomène de rupture et lisser la demande des différents établissements(70).

Enfin, une des dernières actions concerne les grossistes répartiteurs qui sont un maillon indispensable au bon approvisionnement en médicament. Il devient indispensable de les mobiliser et de les réguler afin que la répartition des stocks nationaux soit effectuée de manière équitable et adaptée en fonction des besoins des patients.(70)

Par ailleurs, au travers de cette feuille ministérielle, les pouvoirs régulateurs s'engagent à renforcer le contrôle des grossistes-répartiteurs appelés « shorts-liners » par l'intermédiaire de l'ANSM et de l'ARS. Comme décrit dans la Partie 3 relative à l'encadrement des différents acteurs de la chaîne d'approvisionnement, selon le CSP, les grossistes-répartiteurs sont tenus de répondre à des obligations de service public sur le territoire de répartition qu'ils ont déclaré. Or, en pratique certains de ces établissements autorisés ne respectent pas ces obligations et développent leurs activités d'exportation parallèle attirés par la rentabilité. Cela consiste à acheter à moindre coût des spécialités en France et à les revendre dans d'autres pays d'Europe

à des prix plus élevés. En conséquence, il arrive qu'ils ne disposent plus d'un stock de médicaments en quantité suffisante et qu'ils ne soient donc plus en mesure de livrer les officines dans le délai imparti et défini par le CSP. Pour éviter l'accentuation des pénuries de médicaments dues à ce phénomène d'exportation parallèle, des missions d'inspection ont été planifiées depuis 2019 dans le cadre des orientations nationales d'inspection et de contrôle (ONIC) des ARS. (70)

C. Axe 3 : renforcer la coordination nationale et la coopération européenne

Cet axe se décompose en deux parties, l'une à l'échelle nationale et la seconde à l'échelle Européenne.

1. Renforcement de la coordination nationale

L'une des actions vise à renforcer les leviers de régulation de l'ANSM afin d'anticiper et de lutter contre les pénuries. En effet, ces dernières années nous avons assisté à un renforcement de l'arsenal juridique notamment avec la LFSS pour 2020 et le récent décret n°2021-349 qui s'inscrivent dans les objectifs de cette feuille ministérielle. Des mesures d'anticipation ont été mises en place telles que l'obligation de stock de sécurité par les compagnies pharmaceutiques dans le but de prévenir les tensions d'approvisionnement. Par ailleurs l'obligation d'élaboration de PGP contribue également à anticiper et lutter contre les pénuries grâce à la sélection de sites alternatifs de fabrication de matières premières et de produit fini, et à l'identification de solutions alternatives en cas de rupture. De plus, l'ANSM a maintenant la possibilité d'imposer aux laboratoires l'importation de spécialités alternatives pour répondre aux besoins des patients lorsqu'ils sont dans l'incapacité d'assurer un approvisionnement continu et approprié du marché français(70). Enfin, la mise en place de sanctions financières applicables aux titulaires d'AMM, entreprises exploitantes et grossistes répartiteurs en cas de manquements à leurs obligations de service publique s'inscrit pleinement dans le renforcement de la régulation de l'Agence.(70)

Ensuite, il était question de mieux prendre en compte le prix de revient industriel de médicaments indispensables, anciens et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'est disponible sur le marché français (70). Comme évoqué dans les causes d'origine économique, l'accroissement des normes de production exigées ces dernières années rendent les coûts de production plus conséquents. Face à l'arrivée concurrentielle des génériques sur le marché, le

prix des principes décroît dans le temps sans lien avec ses coûts de production mais uniquement avec le niveau de concurrence et les contraintes budgétaires(24). Cela conduit inévitablement à une perte de rentabilité de la production de ces spécialités et à une volonté d'arrêt de production entraînant des pénuries.

Si le prix du médicament est revu à la baisse au cours du temps en fonction de nombreux facteurs, le coût de production et sa hausse ne sont pas des critères considérés et pris en compte. La maintenance, l'optimisation de la production mais également les exigences grandissantes liées à la production des médicaments contraignent les laboratoires à abandonner certaines lignes de productions devenues plus assez rentables et dont la mise à niveau technique devient plus délétère que profitable. C'est pourquoi nous assistons à l'arrêt de production de nombreux médicaments matures qui étaient produits et commercialisés depuis des dizaines d'années. Pour éviter l'arrêt total de certaines productions, l'accord-cadre du CEPS de 2015 prévoyait une procédure décrite dans l'article 16. En effet, dans le cas où une entreprise envisageait un arrêt de production pour une spécialité pour laquelle il n'existait pas d'alternative thérapeutique, elle avait la possibilité de demander une hausse de prix justifiée par les conditions d'exploitation de la spécialité en question. En contrepartie, l'entreprise s'engageait à assurer la continuité de l'approvisionnement de cette spécialité sur le marché français. Malheureusement, en pratique cette disposition n'a été que peu invoquée et utilisée. En cause, certaines difficultés des industriels à être totalement transparent sur les coûts engagés ou bien la condition qui rend cet article applicable dès lors qu'il ne reste plus aucun site fabriquant cette spécialité hormis le fabricant demandeur. Par ailleurs, un autre article qui est l'article 18 prévoyait également de tenir compte des investissements en matière de recherche, de développement et de production réalisés par les laboratoires pharmaceutiques au sein de l'UE que ce soit pour la fixation du prix initial comme pour la révision du prix. Là encore, au vu de la quantification de l'utilisation qui en a été faite, cette disposition n'a pas porté ses fruits puisque les recours à cet article ont été très rares.(24)

C'est pourquoi la feuille de route prévoyait de mettre en place des moyens afin de permettre une meilleure appréhension du prix de revient industriel(70). Dans cette perspective, l'article 28 du nouvel accord cadre du 5 Mars 2021 nuance et prévoit différentes conditions permettant aux industriels de demander une hausse du prix de leur spécialité. En effet, une entreprise peut demander au CEPS une hausse du prix d'une spécialité répondant à un besoin thérapeutique non couvert en cas d'arrêt de commercialisation et pour laquelle la production ou la commercialisation risque d'être impactée et nuire à son maintien sur le marché(73). L'accord

cadre précise que les demandes seront évaluées deux fois par an en fonction des sessions définies et que le demandeur devra argumenter sa demande de hausse de prix par :

- La documentation détaillée de la hausse de la matière première.
- La documentation détaillée d'un autre poste concourant à l'augmentation des dépenses d'exploitation.(73)

Par rapport à l'ancien accord cadre, il est ici précisé que « l'existence d'un besoin non couvert en cas de retrait du marché » s'entend par « l'absence, dans l'avis de la commission de transparence du produit, de comparateur remboursé et commercialisé, à condition que ce produit ne figure pas lui-même comme comparateur d'un produit plus récent »(73). A noter que pour le cas particulier des antibiotiques, le CEPS analysera spécifiquement la couverture du besoin en terme de DCI et plus seulement des indications(73). De plus, à l'occasion de la demande de hausse de prix par une entreprise pour un produit ayant des concurrents, le comité se réserve le droit de réviser le prix de tout ou partie d'une classe thérapeutique, pour un motif de santé publique tel que la continuité des capacités d'approvisionnement. Concernant le montant de la hausse de prix, il se basera sur le surcout constaté pour le poste de dépense retenu. Bien entendu, l'octroi d'une hausse de prix fonction des conditions précédemment citées, s'accompagne d'un engagement de l'entreprise à assurer un approvisionnement continu du marché français.(73) Cette nouvelle mesure s'ancre dans l'action correspondante de la feuille de route en élargissant les possibilités pour une entreprise d'effectuer ce type de demande pour ainsi éviter les arrêts de commercialisation dus à des pertes de rentabilité de production.

La dernière action à engager à des fins de renforcement de la coordination nationale concerne l'expertise de la mise en place d'une solution publique pour organiser les approvisionnements en cas de pénurie avérée. Aujourd'hui en France, plusieurs acteurs tels que la CNAM, Santé Publique France ou le Service de Santé des Armées ont le droit de procéder à l'importation, l'acquisition groupée ou la distribution de produits de santé. La solution de santé publique examinée permettrait de sécuriser l'approvisionnement en MITM de façon exceptionnelle et dérogatoire en cas d'échec des négociations avec les laboratoires en stockant et distribuant les produits concernés(70).

2. Renforcement de la coordination Européenne

A ce jour, les mesures de prévention et de gestion de pénuries ne font pas l'objet d'un consensus législatif ou réglementaire européen, elles sont gérées localement à l'échelle nationale par chaque membre de l'UE. La France est par exemple l'un des seuls pays européens à définir réglementairement les notions de ruptures et de médicaments essentiels. Au travers des différentes problématiques évoquées précédemment, on se rend pourtant compte que les causes des pénuries de médicaments sont multifactorielles et à l'échelle internationale. La feuille ministérielle entend ainsi à œuvrer à une harmonisation des pratiques réglementaires européennes afin d'optimiser la prévention et la gestion de ce phénomène. Il est ainsi prévu d'harmoniser les pratiques entre les pays, d'établir des définitions communes, des modes de communication et des procédures de suivi des ruptures.

« Task Force »

Ces actions pourront s'inscrire dans la continuité des travaux engagés dans la « task force » mise en place au niveau Européen. Même si les pénuries ne font pas l'objet d'un règlement européen, des travaux et réflexions ont été engagés à l'échelle européenne à partir de Décembre 2016 avec la création d'un groupe de travail HMA/EMA sur la disponibilité des médicaments autorisés à usage humain et vétérinaire. Ce groupe de travail composé de représentants des autorités nationales compétentes, de l'EMA et de la Commission Européenne a pour objectif de fournir un support stratégique en matière de rupture et assurer un approvisionnement continu en s'appuyant sur plusieurs thématiques⁽¹⁷⁾⁽⁷⁴⁾.

La première d'entre elles relative aux AMM consiste à réviser la procédure existante pour les retraits de médicaments, afin d'inclure la nécessité d'une période de transition et ainsi permettre une meilleure planification des éventuelles perturbations. ⁽⁷⁵⁾

La deuxième relative aux perturbations de la chaîne d'approvisionnement a pour but de développer un concept uniforme de pénurie, des lignes directrices sur la notification des pénuries, des mesures afin de «quantifier» les pénuries et enfin d'encourager les bonnes pratiques dans l'industrie pharmaceutique pour prévenir ce phénomène.⁽⁷⁵⁾

La troisième thématique concerne la communication tout d'abord au sein du réseau de l'UE. Pour y parvenir, depuis Avril 2019, un programme pilote sur l'établissement d'un point de contact unique « SPOC » (Single Point of Contact) a été mis en place afin d'améliorer le partage d'informations, notamment sur les solutions thérapeutiques alternatives et coordonner les actions⁽⁷⁴⁾. De plus, un guide sur la détection et la notification des pénuries de médicaments

pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (TAMM) dans l'union (EEE) a été publié en Juillet 2019. Dans celui-ci, la notion de de pénurie a été harmonisée par toutes les autorités nationales compétentes et l'EMA, elle survient lorsque l'approvisionnement ne répond pas à la demande au niveau national. Indépendamment de l'importance clinique des médicaments, toutes les pénuries affectant un ou plusieurs états membres doivent être signalées, de la même manière que toutes les pénuries imminentes et/ou prévues et qui devraient impacter un ou plusieurs états membres(74). Par ailleurs, les titulaires sont tenus de surveiller de manière continue l'offre et la demande de leurs produits et communiquer continuellement avec tous les autres acteurs de la chaîne d'approvisionnement tels que les fabricants et les grossistes répartiteurs. Il est également prévu que les autorités compétentes puissent exiger des titulaires l'élaboration d'un plan de prévention des pénuries pour les médicaments pour lesquels il n'existe aucune alternative ou seulement des alternatives limitées, et dont l'interruption de l'approvisionnement entraîne un risque potentiel pour la santé publique(17). De manière générale, les orientations couvertes par ce guide sont les suivantes :

- Qu'est ce qu'une pénurie ?
- Quels problèmes doivent être signalés par les titulaires d'AMM ?
- Qui est chargé de surveiller l'approvisionnement et de signaler les pénuries ?
- Quand et qui doit effectuer les notifications ?
- Quelles informations doivent comporter la notification ?(74)

Un projet pilote sur la mise en œuvre de ces orientations a été reporté suite à la pandémie de COVID 19 et devrait être conduit d'ici la fin d'année 2021.

Cette troisième thématique concerne également la communication externe au public et la transparence. En Juillet 2019, l'EMA et l'HMA ont ainsi publié un guide de bonnes pratiques pour la communication au public sur les problèmes de disponibilité de médicaments à l'intention des autorités nationales compétentes.(74)

Résolution du Parlement Européen

Alors que jusqu'ici l'indisponibilité des médicaments ne faisait l'objet que de recommandations et rapports à l'échelle Européenne, l'expérience de la pandémie de Covid 19 a suscité une prise de conscience et a porté ce sujet au niveau Européen. En effet, le 17 Septembre 2020, le Parlement Européen a adopté la résolution sur la pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent (2020/2071(INI))(76). Cette résolution invite la Commission Européenne à proposer des mesures pour pallier l'indisponibilité des médicaments et assurer

leur accessibilité dans le cadre d'une nouvelle stratégie de santé pour l'UE. Elle incite l'UE à retrouver sa souveraineté, son autonomie en accompagnement et indemnisant la relocalisation en son sein et en considérant la sécurité d'approvisionnement comme critère prioritaire dans les procédures d'appels d'offre. Elle incite également à la création d'un ou plusieurs établissements pharmaceutiques à but non lucratif pour les médicaments en situation critique. Par ailleurs, le Parlement appelle à une meilleure coordination en anticipant d'éventuelles situations de crises en créant une réserve européenne de médicaments d'intérêt sanitaire stratégique (MISS) et en mettant en place une gestion centralisée des informations pour une plus grande transparence(17). Enfin, il souligne l'importance d'une meilleure coopération au sein de l'UE notamment en évitant la constitution de stocks nationaux unilatéraux, en établissant des définitions harmonisées au niveau de l'Union et en complétant et simplifiant les politiques nationales établies. Le but de toutes ces mesures est de garantir l'accès aux soins pour tous les citoyens européens de manière équitable.(76)

La « Stratégie Pharmaceutique pour l'Europe » adoptée par la Commission Européenne

Toujours dans une optique de coordination Européenne, suite au rapport du Parlement Européen, la Commission Européenne a présenté une « Stratégie pharmaceutique pour l'Europe » le 25 Novembre 2020 pour instaurer un système pharmaceutique de l'UE qui résiste aux crises et dans le temps(77). Cette stratégie se décompose en quatre objectifs principaux qui sont les suivants :

- Garantir l'accès des patients à des médicaments abordables et répondre aux besoins médicaux non satisfaits (par exemple dans les domaines de la résistance aux antimicrobiens, du cancer ou des maladies rares)
- Soutenir la compétitivité, l'innovation et la durabilité de l'industrie pharmaceutique de l'UE et le développement de médicaments de qualité, sûrs, efficaces et plus respectueux de l'environnement
- Améliorer les mécanismes de préparation et de réaction aux crises et renforcer la sécurité de l'approvisionnement
- Faire entendre la voix de l'Union dans le monde, en promouvant des normes d'un niveau élevé de qualité, d'efficacité et de sécurité.(77)

En complément de son rapport de 2018 sur l'indisponibilité des médicaments, l'Académie Nationale de Pharmacie a émis récemment en Juin 2021 de nouvelles recommandations et a fait une analyse critique de la stratégie présentée par la Commission Européenne(78).

Premièrement, dans le chapitre introductif, il apparaît que la stratégie soit très axée sur l'innovation alors que l'un des enjeux majeurs réside dans la préservation de molécules « anciennes » ou tombées dans le domaine public. En effet, la plupart de ces molécules se révèlent être indispensables dans le traitement de maladies graves telle que le cancer ou en réanimation comme nous avons pu le constater lors de la pandémie de Covid-19. Or, le texte se limite aux médicaments du futur alors que les mesures actuelles de déclaration anticipée des risques de ruptures et les obligations de stockage ne semblent pas suffire pour ces médicaments « anciens »(79). L'Académie insiste sur le caractère indispensable d'une relocalisation de la capacité de production en Europe. Néanmoins, la plupart des molécules « anciennes » touchées sont gérées au niveau des Etats membres, d'où la difficulté pour la Commission d'intervenir et de coordonner une stratégie Européenne sans le concours des Etats membres(79).

Dans le Chapitre 2 axé sur l'accessibilité et le caractère abordable des médicaments pour les patients, là encore les mesures présentées ont peu d'impact sur les médicaments anciens indispensables et les initiatives phares sont centrées sur les médicaments bio similaires. Cependant la délocalisation en Europe n'est pas proposée, ce qui laisse penser que nous serons confrontés aux mêmes problématiques à l'avenir.(79)

Par ailleurs, le texte appelle les établissements hospitaliers à concevoir des procédures de passation de marchés intelligentes et innovantes, prenant en compte d'autres critères que le prix, comme le respect de l'environnement. Néanmoins, les problématiques des appels d'offres décrites dans la partie sur les causes ne sont pas abordées et des mesures comme l'allotissement optimisé des marchés ne sont pas proposées.(79)

Le chapitre 3 lui est centré sur le développement de la compétitivité de l'industrie pharmaceutique en Europe. La Commission encourage l'émergence d'une main d'œuvre qualifiée et spécialisée, en améliorant et modernisant les procédés de fabrication et de contrôle pour réduire les délais et améliorer les maintenances des matériels. Selon l'Académie, seulement les industries ayant les moyens d'investir, c'est à dire l'industrie d'innovation, auront accès à cette transformation. L'industrie du générique et des médicaments dits « anciens »

risque de ne pas pouvoir suivre le rythme, ce qui ne permettra pas de sécuriser l'approvisionnement de ces spécialités.(79)

Par ailleurs, la Commission a proposé des mesures réglementaires pouvant avoir un réel impact sur les médicaments anciens et génériques. En effet, nous avons souligné que l'hétérogénéité des dossiers d'AMM nationaux pour un même produit ou une même substance, enregistrés dans le monde entier, rendait les démarches réglementaires de maintenance très complexes, contribuant à l'augmentation de ruptures de médicaments. Afin de faciliter leur autorisation et la gestion de leur cycle de vie, la Commission propose un processus d'évaluation unique dans l'ensemble des Etats membres pour les substances actives utilisées dans la fabrication de différents médicaments génériques. Une substance active donnée aurait donc un dossier permanent et unique. Ce dispositif éviterait de multiplier les soumissions de variations dans chaque pays où les spécialités contenant la molécule concernée seraient enregistrées.(79)

Dans une optique de simplification et rationalisation des procédures d'autorisation et de suivi des médicaments, la Commission valorise le processus ICH Q12. L'ICH est le Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain. Il réunit les autorités ainsi que l'industrie pharmaceutique, afin d'émettre des lignes directrices ICH harmonisées à l'échelle mondiale sur les aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments.(80) L'ICH Q12 a été adopté en Novembre 2019 après plusieurs mois de consultation et de discussions sur la base de la proposition initiale. Cette ligne directrice a pour but de définir un cadre pour la gestion des changements post-AMM impactant le Module 3 qualité du dossier CTD. La définition de ce cadre harmonisé doit faciliter la gestion des changements en rendant le processus de traitement plus prévisible et efficace. Le but final étant de minimiser les variations nécessitant une approbation préalable et les disparités dans les modalités et délais d'approbation des changements qualité dans différents pays qui conduisent trop souvent à des ruptures de médicaments. Ainsi, l'ICH propose un travail au cas par cas dans une démarche d'amélioration continue basée sur le risque. Les industriels doivent identifier les zones à risques liées au changement concerné au travers d'un système qualité pharmaceutique comme une procédure de « change control » et établir un protocole. Si les résultats sont conformes à ceux attendus, alors le changement pourra être implémenté sans accord préalable des autorités. Si au contraire, les résultats ne sont pas conformes, alors l'industriel devra soumettre le changement aux autorités qui suivra les modalités des procédures basiques applicables. Ces travaux d'analyse de risque et d'étude effectués par les industriels doivent être mis à disposition des agences réglementaires et pourront être évalués à posteriori de l'implémentation.(18)

Enfin, pour faciliter la fourniture et l'utilisation des informations produits aux professionnels de santé comme aux patients dans l'environnement multilingue de l'UE, la Commission propose de mettre en place un format électronique « ePI » pour remplacer les notices papiers par exemple et d'instaurer un conditionnement Européen au sein de l'UE.(79) Ce dispositif ambitieux n'a pour le moment pas plus été détaillé dans la résolution.

Le chapitre 4 prône le renforcement de la résilience, la sécurisation de chaînes d'approvisionnement de médicaments sûrs en référence aux médicaments d'urgence qui ont manqué lors de la crise sanitaire que nous traversons. L'objectif est de mieux se préparer pour être en mesure de réagir à des situations de crise. Pour cela, la Commission évoque une autonomie stratégique ouverte de l'UE laissant penser qu'elle ne vise pas l'indépendance totale(79). Par ailleurs, la commission propose un cadre législatif plus axé sur l'anticipation en prévenant les autorités plus en amont d'une rupture. Cela permettrait aux autorités de mieux anticiper et préparer les mesures telles que l'importation de médicaments étrangers afin de compenser les ruptures annoncées même si cela ne permet pas de prévenir les causes profondes des pénuries(79). Pour justement servir de base à la révision du cadre législatif actuel, la Commission a lancé une étude visant à recenser les causes profondes de l'indisponibilité des médicaments.

La transparence des stocks tout au long de la chaîne est aussi au cœur de ce chapitre. Toutefois, l'Académie pense que cela n'est pas suffisant et qu'il faudrait rendre obligatoire la transparence sur les chaînes d'approvisionnement notamment pour les médicaments critiques ou indispensables. La création d'une base de données interactive européenne sur les opérateurs de la chaîne d'approvisionnement actualisée annuellement par les titulaires ou exploitants serait le moyen d'identifier les risques et garantir une certaine autonomie de l'Europe. Les Etats membres détiendraient chacun leur propre base et l'EMA pourrait avoir accès à toutes ces données transverses.(79)

Si dans ce chapitre la Commission a pour objectif d'analyser l'incidence réglementaire de nouvelles méthodes de fabrication qui pourraient accélérer les délais, elle n'aborde pas les cas d'augmentation exponentielle en cas de crise pour des médicaments critiques. En effet, il semblerait que le sur-stockage de médicaments à hauteur de l'augmentation de la demande enregistrée lors de la première vague de pandémie par exemple, soit irréaliste pour différentes raisons :

- La plupart des spécialités administrées par voie parentérale ont un délai de péremption court variant de 18 mois à 3 ans.

- Il existe aujourd'hui peu de lieux disponibles dans lesquels il serait possible de stocker autant de médicaments dans des conditions de température contrôlée.
- Cela demanderait un travail colossal de gestion de stocks « dormants »
- Peu de pays pourraient se permettre un tel investissement(79)

Pour venir en compensation, l'Académie propose l'adaptabilité par le management du risque. Concrètement cela reviendrait à repérer des fabricants européens capables de venir en compensation de lots de médicaments de formes pharmaceutiques prédéterminées tout en gardant le même gage de qualité. Cela dans le but d'être capable de prendre le relais sur la production rapidement dès que la rupture est annoncée. Or, des contraintes réglementaires empêchent aujourd'hui cette réactivité, puisque les BPF prévoient qu'au moins trois lots consécutifs fabriqués dans des conditions de routine puissent constituer une validation du procédé. Cette validation de procédé prendrait plusieurs mois, ce qui vient à nous laisser penser qu'il faudrait parvenir à un système de management de la qualité optimisé sur la base d'une analyse de risque. Certaines Guidelines ICH tendent à apporter cette nouvelle conception du management de la qualité.(79)

Enfin, toujours dans une optique de renforcement de réaction aux crises sanitaires, la Commission propose la mise en place d'une Autorité européenne d'intervention en cas de crise sanitaire nommée l'HERA. Le but de cette organisation est de coordonner en cas de crise les opérations une fois que les problèmes à résoudre ont été identifiés.(79)

Par ailleurs, la feuille de route ministérielle s'engage à proposer des solutions innovantes et mesures d'incitations financières et fiscales pour soutenir la relocalisation et le maintien des sites de production en France et en Europe. Dans cette optique là, Olivier Véran et Agnès Pannier-Runacher ont présenté le 18 Juin 2020 un plan d'action pour la relocalisation de projets de recherche et de sites de production de produits de santé en France suite à la réunion du Comité stratégique de filière (CSF)(81). Dans ce plan d'action, le gouvernement entend renforcer les capacités nationales de recherche de solution thérapeutique en mettant en place des initiatives. Ce projet s'inscrit dans la continuité de l'appel à projet lancé fin Mars 2020 dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir (PIA) afin de soutenir des projets collaboratifs de recherche et de développement de solutions thérapeutiques pour lutter contre la COVID-19. Six projets couvrant plusieurs solutions thérapeutiques et approches technologiques d'un montant de 78 millions d'euros ont ainsi été sélectionnés par le gouvernement. (81)

Le 2^{ème} axe du plan exposé concerne l'augmentation des capacités de production française et la sécurisation de l'accès aux produits de santé. Pour cela, un appel à manifestation d'intérêt (AMI) doté de 120 millions d'euros par le PIA a été publié afin d'identifier des projets d'investissement qui permettront d'accroître rapidement la production de médicaments utilisés dans la prise en charge de patients atteints de COVID-19(81).

Par ailleurs, comme évoqué précédemment, la crise sanitaire a montré la nécessité d'agir et de trouver des solutions notamment industrielles pour pallier ce phénomène. En Septembre 2019, le Premier Ministre Edouard Philippe avait confié à Jacques Biot une mission de réflexion stratégique visant à effectuer une analyse de la dimension industrielle du problème des pénuries. De cette mission, devaient découler des propositions visant à limiter le risque de rupture dans le cadre d'une stratégie européenne d'indépendance et de souveraineté dans le domaine pharmaceutique.(24) Il est donc prévu que le CSF élabore un plan sur cette base, faisant état des projets industriels pouvant faire l'objet de relocalisation en prenant en compte plusieurs facteurs.(81) Pour citer un exemple, des travaux sont déjà initiés avec les laboratoires Seqens, Upsa et Sanofi afin de rapatrier la production de principes actifs de paracétamol en France et à plus long terme reproduire, conditionner et distribuer le paracétamol.(81)

Enfin le troisième axe de ce plan vise à construire la résilience sanitaire aux crises sanitaires à l'échelle européenne en prenant pour exemple l'appel à projets de 2020 finançant huit projets destinés à la lutte contre la COVID-19 comme décrit précédemment ou encore les plans proposés par la Commission Européenne.(81)

Ce plan de relocalisation prône ainsi l'indépendance et l'autonomie dans la production des médicaments notamment essentiels afin que le pays ne se retrouve plus dans l'incapacité de fournir des soins, des traitements et des médicaments aux patients dans le besoin.(81)

Enfin, les dernières actions du troisième axe sont relatives au soutien des expériences d'achat groupé de vaccins essentiels au niveau européen, en particulier dans la continuité des travaux initiés dans le groupe de travail « Vaccine supply ad preparedness » qui s'inscrit dans la « Joint action on vaccination ». Ce groupe de travail porte sur l'approvisionnement et l'élaboration de recommandations concernant l'achat groupé de vaccins. Plus généralement, une information partagée sur les pénuries entre les pays européens semble indispensable.(70)

D. Axe 4 : mettre en place une nouvelle gouvernance nationale

Ce dernier axe s'inscrit dans une volonté de mettre en place une nouvelle gouvernance nationale en charge d'élaborer une stratégie, de piloter la gestion des actions mises en place et de coordonner l'ensemble des acteurs impliqués.

C'est ainsi qu'un Comité de pilotage (COFIL) présidé par la Direction générale de la santé a rassemblé en Septembre 2019 l'ensemble des acteurs impliqués par les pénuries de médicaments :

- Les administrations du ministère chargé de la santé (DGS, DGOS ...)
- Les agences sanitaires et autorités publiques indépendantes (ANSM, INCA, HAS)
- Les associations de patients
- Les représentants des industriels et des distributeurs
- Les représentants des professionnels de santé
- Les autres ministères impliqués (Economie des Finances ...)

Ce lieu de concertation et de partage d'information a pour but de dégager une stratégie plus structurée et transparente envers les différents acteurs impliqués.(70)

De plus, la feuille ministérielle prévoyait qu'une « task force » interministérielle composée par les membres de COFIL concernés puisse se réunir pour renforcer la stratégie nationale concernant les pénuries de médicaments.(70)

Il est également prévu que le rôle de l'ANSM soit renforcé en mettant en œuvre les actions de prévention des pénuries qui sont définies dans son Contrat d'objectifs et de performance (COP) 2019-2023 signé par la Ministre des Solidarités et de la Santé. L'un des objectifs de ce contrat est en effet de renforcer les dispositifs de prévention des ruptures de médicaments et d'application des sanctions lorsque les industriels manqueraient à leurs obligations.(82)

CONCLUSION

Face à la généralisation des tensions et ruptures d'approvisionnement en France, les pouvoirs publics ne sont pas restés sans réagir. En effet, en étroite collaboration avec les industriels ils ont déployé un arsenal réglementaire et juridique visant à prévenir et pallier les pénuries de médicaments.

Parmi les mesures notoires de ces dernières années, la loi n°2011-2012 du 29 Décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé et son décret d'application n°2012-1096 du 28 Septembre 2012 relatif à l'approvisionnement en médicaments à usage humain ont pour la première fois introduit et défini la notion de rupture d'approvisionnement. Les obligations des grossistes répartiteurs et des entreprises pharmaceutiques ont également été renforcées en particulier avec l'obligation d'assurer un approvisionnement approprié et continu du marché français afin de couvrir les besoins des patients.

Un peu plus tard, la loi n°2016-41 de modernisation de notre système de santé a instauré notamment des mesures de prévention en amont des pénuries, telles que l'élaboration de plan de gestions de pénuries par les industriels, pour une sélection de médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs identifiés. Son décret d'application n°2016-993 du 20 Juillet 2016, relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement des médicaments a quant à lui précisé les critères d'identification des MITM devant faire l'objet de PGP ainsi que leur contenu.

Malgré ces mesures, la situation a continué à se dégrader ce qui a conduit les pouvoirs publics à renforcer les obligations des acteurs impliqués dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2020. Une des principales nouveautés qui en découle concerne l'obligation pour les titulaires d'AMM et exploitants de constituer des stocks de sécurité pour certains médicaments. Par ailleurs, la loi a étendu l'obligation d'élaboration des PGP pour les titulaires et les exploitants, à tous les MITM. Son décret n°2021-349 relatif au stock de sécurité destiné au marché national a précisé les médicaments impactés, les modalités de constitution de stock de sécurité ainsi que son entrée en vigueur.

Pour la plupart, ces mesures visent tout d'abord à anticiper les pénuries en signalant précocement les risques et ruptures avérés ou en constituant des stocks de sécurité. Elles se concentrent également sur la gestion des conséquences. Néanmoins, il semblerait pertinent de s'intéresser à l'élaboration de mesures visant à traiter les causes de ces pénuries et ainsi agir plus en amont.

De plus la description des causes dans la partie II de ce travail met en évidence le caractère mondial de ce phénomène qui appelle à une coopération conjointe entre les différents acteurs mais également à une coordination européenne et internationale. Jacques Biot dans son rapport au Premier Ministre amène justement à considérer les mesures à l'échelle internationale, dans le but d'harmoniser les pratiques réglementaires concernant les molécules anciennes et de favoriser la transmission des informations entre les différentes autorités afin de coordonner les actions industrielles et sanitaires en cas de pénuries (24).

Les difficultés rencontrées lors de la pandémie de Covid-19 ont certainement conduit à une prise de conscience plus sérieuse des pouvoirs publics. Le constat de ces derniers mois a notamment accéléré la réflexion du gouvernement français autour de la relocalisation en France de la fabrication de médicaments. Du point de vue de la présidente de la section C de l'Ordre National des Pharmaciens, cette stratégie connaît des limites à son application. En effet, plusieurs points bloquants sont constatés tels que les coûts d'installation, les difficultés d'accès à des infrastructures conformes à nos contraintes industrielles et logistiques, la réticence de la population à voir s'installer des usines chimiques ou encore les normes environnementales. La fabrication d'un même produit sur plusieurs continents serait pour elle à prévoir afin de subvenir aux besoins d'une économie aujourd'hui mondialisée(67). A l'échelle Européenne, suite à la présentation d'une stratégie pharmaceutique par la Commission, nous pouvons nous attendre à une implication progressive de l'Europe dans le but de déployer des moyens et des mesures efficaces pour espérer pouvoir endiguer ce phénomène à long terme et assurer la continuité des soins thérapeutiques des patients en France.

Annexes

Annexe 1 : 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.

2 août 2016

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 25 sur 115

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

NOR : AFSP1621467A

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-31,

Arrête :

Art. 1^{er}. – La liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionné à l'article L. 5121-31 du code de la santé publique figure en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 27 juillet 2016.

Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
B. VALLET

ANNEXE

A. – VOIES DIGESTIVES ET METABOLISMES

A02 - MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE

A02B - MEDICAMENTS POUR L'ULCERE PEPTIQUE ET LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO)

A03 - MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX

A03B - BELLADONE ET DERIVES

A04 - ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX

A04A - ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX

A05 - THERAPEUTIQUE HEPATIQUE ET BILIAIRE

A05A - THERAPEUTIQUE HEPATIQUE ET BILIAIRE

A05B - THERAPEUTIQUE HEPATIQUE, LIPOTROPIQUES

A06 - MEDICAMENTS POUR LA CONSTIPATION

A06A - MEDICAMENTS POUR LA CONSTIPATION

A07 - ANTIDIARRHIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTUEUX INTESTINAUX

A07A - ANTI-INFECTUEUX INTESTINAUX

A07E - ANTI-INFLAMMATOIRES INTESTINAUX

A10 - MEDICAMENTS DU DIABETE

A10A - INSULINES ET ANALOGUES

A10B - MEDICAMENTS HYPOGLYCEMIANTS, INSULINES EXCLUES

A11 - VITAMINES

A11C - VITAMINES A ET D, ASSOCIATIONS DES DEUX INCLUSES

A11D - VITAMINES B1 NON ASSOCIEES ET EN ASSOCIATION AVEC VITAMINES B6 ET B12

A11H - AUTRES PREPARATIONS VITAMINIQUES NON ASSOCIEES

A11J - AUTRES MEDICAMENTS VITAMINIQUES, ASSOCIATIONS

A12 - SUPPLEMENTS MINERAUX

A12A - CALCIUM

A12B - POTASSIUM

A12C - AUTRES SUPPLÉMENTS MINÉRAUX
A16 - AUTRES MÉDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME
A16A - AUTRES MÉDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU MÉTABOLISME

B. – SANG ET ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES

B01 - ANTITHROMBOTIQUES
B01A - ANTITHROMBOTIQUES
B02 - ANTIHÉMORRAGIQUES
B02A - ANTIFIBRINOLYTIQUES
B02B - VITAMINE K ET AUTRES HÉMOSTATIQUES
B03 - PRÉPARATIONS ANTIANÉMIQUES
B03A - PRÉPARATIONS MARTIALES
B03B - VITAMINE B12 ET ACIDE FOLIQUE
B03X - AUTRES PRÉPARATIONS ANTIANÉMIQUES
B05 - SUBSTITUTS DU SANG ET SOLUTION DE PERFUSION
B05A - SANG ET DÉRIVÉS
B05B - SOLUTIONS INTRAVEINEUSES
B05D - SOLUTIONS POUR DIALYSE PÉRITONÉALE
B05X - ADDITIFS POUR SOLUTIONS INTRAVEINEUSES
B05Z - SOLUTION POUR HÉMODYALYSE ET HÉMOFILTRATION
B06 - AUTRES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN HÉMATOLOGIE
B06A - AUTRES MÉDICAMENTS UTILISÉS EN HÉMATOLOGIE

C. – SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

C01 - MÉDICAMENTS EN CARDIOLOGIE
C01A - GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES
C01B - ANTIARYTHMIQUES, CLASSES I ET III
C01C - STIMULANTS CARDIAQUES, GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES EXCLUS
C01D - VASODILATEURS EN CARDIOLOGIE
C01E - AUTRES MÉDICAMENTS EN CARDIOLOGIE
C02 - ANTIHYPERTENSEURS
C02A - ADRENOLYTIQUES À ACTION CENTRALE
C02B - ADRENOLYTIQUES GANGLIOPLEGIQUES
C02C - ADRENOLYTIQUES À ACTION PÉRIPHÉRIQUE
C02D - MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE MUSCLE LISSE ARTERIOLAIRE
C02K - AUTRES ANTIHYPERTENSEURS
C02L - ANTIHYPERTENSEURS ET DIURÉTIQUES EN ASSOCIATION
C02N - ASSOCIATIONS D'ANTIHYPERTENSEURS DU GROUPE C02
C03 - DIURÉTIQUES
C03A - DIURÉTIQUES « LOW-CEILING », THIAZIDIQUES
C03B - DIURÉTIQUES « LOW-CEILING », THIAZIDIQUES EXCLUS
C03C - DIURÉTIQUES DE L'ANSE
C03D - DIURÉTIQUES ÉPARGNEURS POTASSIQUES
C03E - DIURÉTIQUES ET ÉPARGNEURS POTASSIQUES EN ASSOCIATION
C03X - AUTRES DIURÉTIQUES
C07 - BÉTABLOQUANTS
C07A - BÉTABLOQUANTS
C07B - BÉTABLOQUANTS ET THIAZIDIQUES
C07C - BÉTABLOQUANTS ET AUTRES DIURÉTIQUES
C07D - BÉTABLOQUANTS, THIAZIDIQUES ET AUTRES DIURÉTIQUES
C07E - BÉTABLOQUANTS ET VASODILATEURS
C07F - BÉTABLOQUANTS ET AUTRES ANTIHYPERTENSEURS
C08 - INHIBITEURS CALCIQUES CARDIOLOGIE
C08C - INHIBITEURS CALCIQUES SÉLECTIFS À EFFETS VASCULAIRES
C08D - INHIBITEURS CALCIQUES SÉLECTIFS À EFFETS CARDIAQUES DIRECTS
C08E - INHIBITEURS CALCIQUES NON SÉLECTIFS
C08G - INHIBITEURS CALCIQUES ET DIURÉTIQUES
C09 - MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTÈME RENINE-ANGIOTENSINE

C09A - INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) NON ASSOCIES
C09B - INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) EN ASSOCIATION
C09C - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II, NON ASSOCIES
C09D - ANTAGONISTES DE L'ANGIOTENSINE II EN ASSOCIATION
C09X - AUTRES MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE

C010 - AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES

C10A - AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES NON ASSOCIES

D. – MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES**D01 - ANTIFONGIQUES A USAGE DERMATOLOGIQUE**

D01A - ANTIFONGIQUES A USAGE TOPIQUE
D01B - ANTIFONGIQUES A USAGE SYSTEMIQUE

D03 - PREPARATIONS POUR LE TRAITEMENT DES PLAIES ET ULCERES

D03B - ENZYMES

D05 - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS

D05A - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS A USAGE TOPIQUE
D05B - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS A USAGE SYSTEMIQUE

D06 - ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOThERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE**D07 - CORTICOIDES, PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES**

D07A - CORTICOIDES NON ASSOCIES

D08 - ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS

D08A - ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS

D11 - AUTRES PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES

D11A - AUTRES PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES

G. – SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES**G01 - ANTIINFECTIONNELS ET ANTISEPTIQUES A USAGE GYNECOLOGIQUE****G02 - AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES**

G02A - UTEROTONIQUES
G02B - CONTRACEPTIFS A USAGE TOPIQUE
G02C - AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES

G03 - HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE

G03A - CONTRACEPTIFS HORMONAUX A USAGE SYSTEMIQUE
G03B - ANDROGENES
G03C - ESTROGENES
G03D - PROGESTATIFS
G03G - GONADOTROPHINES ET AUTRES STIMULANTS DE L'OVULATION
G03H - ANTIANDROGENES
G03X - AUTRES HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE

H. – HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES**H01 - HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES**

H01A - HORMONES DE L'ANTE HYPOPHYSE ET ANALOGUES
H01B - HORMONES DE LA POST HYPOPHYSE
H01C - HORMONES HYPOTHALAMIQUES

H02 - CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE

H02A - CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE NON ASSOCIES
H02C - ANTIHORMONES SURRENALIENNES

H03 - MEDICAMENTS DE LA THYROÏDE

H03A - PREPARATIONS THYROIDIENNES
H03B - ANTITHYROIDIENS
H03C - MEDICAMENTS IODES

H04 - HORMONES PANCREATIQUES

H04A - HORMONES GLYCOGENOLYTIQUES

H05 - MEDICAMENTS DE L'EQUILIBRE CALCIQUE

H05A - HORMONES PARATHYROIDIENNES ET ANALOGUES
H05B - AGENTS ANTIPARATHYROIDIENS

J. – ANTI-INFECUEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE

J01 - ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE ANALGESIQUES

- J01A - TETRACYCLINES
- J01B - PHENICOLES
- J01C - BETALACTAMINES : PENICILLINES
- J01D - AUTRES BETALACTAMINES
- J01E - SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME
- J01F - MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET STREPTOGRAMINES
- J01G - AMINOSIDES ANTIBACTERIENS
- J01M - QUINOLONES ANTIBACTERIENNES
- J01R - ASSOCIATIONS D'ANTIBACTERIENS
- J01X - AUTRES ANTIBACTERIENS

J02 - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE

- J02A - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE

J04 - ANTIMYCOBACTERIENS

- J04A - ANTITUBERCULEUX
- J04B - ANTILEPREUX

J05 - ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE

- J05A - ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE

J06 - IMMUNOSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES

- J06A - IMMUNOSERUMS
- J06B - IMMUNOGLOBULINES

J07 - VACCINS

- J07A - VACCINS BACTERIENS
- J07B - VACCINS VIRAUX
- J07C - VACCINS BACTERIENS ET VIRAUX ASSOCIES

L. – ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNODULATEURS

L01 - ANTINEOPLASIQUES

- L01A - AGENTS ALKYLANTS
- L01B - ANTIMETABOLITES
- L01C - ALCALOIDES VEGETAUX ET AUTRES MEDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE
- L01D - ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTES
- L01X - AUTRES ANTINEOPLASIQUES

L02 - THERAPEUTIQUE ENDOCRINE

- L02A - HORMONES ET APPARENTES
- L02B - ANTIHORMONES ET APPARENTES

L03 - IMMUNOSTIMULANTS

- L03A - IMMUNOSTIMULANTS

L04 - IMMUNOSUPPESSEURS

- L04A - IMMUNOSUPPESSEURS

M. – MUSCLE ET SQUELETTE

M03 - MYORELAXANTS

- M03A - MYORELAXANTS A ACTION PERIPHERIQUE
- M03B - MYORELAXANTS A ACTION CENTRALE
- M03C - MYORELAXANTS A ACTION DIRECTE

M04 - ANTIGOUTTEUX

- M04A - ANTIGOUTTEUX

M05 - MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX

- M05B - MEDICAMENTS AGISSANT SUR LA STRUCTURE OSSEUSE ET LA MINERALISATION

N. – SYSTEME NERVEUX

N01 - ANESTHESIQUES

- N01A - ANESTHESIQUES GENERAUX
- N01B - ANESTHESIQUES LOCAUX

N02 - ANALGESIQUES

- N02A – OPIOIDES
- N02B - AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES
- N03 - ANTI-EPILEPTIQUES**
- N03A - ANTIEPILEPTIQUES
- N04 - ANTIPARKISONIENS**
- N04A - ANTICHOLINERGIQUES
- N04B - DOPAMINERGIQUES
- N05 – PSYCHOLEPTIQUES**
- N05A - ANTIPSYCHOTIQUES
- N05B - ANXIOLYTIQUES
- N06 - PSYCHOANALEPTIQUES**
- N06A - ANTIDEPRESSEURS
- N06B - PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS UTILISES DANS LE TDAH ET NOOTROPES
- N06D - MEDICAMENTS DE LA DEMENCE
- N07 - AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX**
- N07A - PARASYMPATHOMIMETIQUES
- N07B - MEDICAMENTS UTILISES DANS LES PHENOMENES DE DEPENDANCE
- N07X - AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX

P. – ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES ET REPULSIFS

- P01 - ANTIPROTOZOAIRES**
- P01A - MEDICAMENTS CONTRE L'AMIBIASE ET AUTRES PROTOZOSES
- P01B - ANTIPALUDIQUES
- P01C - ANTILEISHMANIENS ET TRYPANOCIDES
- P02 - ANTIHELMINTHIQUES**
- P02B - ANTITREMATODES
- P02C - ANTINEMATODES
- P02D - ANTICESTODES
- P03 - ANTIPARASITAIRES EXTERNES, INCLUANT SCABICIDES, INSECTICIDES ET REPULSIFS**
- P03A - ANTIPARASITAIRES EXTERNES, SCABICIDES INCLUS

R. – SYSTEME RESPIRATOIRE

- R03 - MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES**
- R03A - ADRENERGIQUES POUR INHALATION
- R03B - AUTRES MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES PAR INHALATION
- R03C - ADRENERGIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
- R03D - AUTRES MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES A USAGE SYSTEMIQUE
- R06 - ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE**
- R06A - ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
- R07 - AUTRES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE**
- R07A - AUTRES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

S. – ORGANES SENSORIELS

- S01 - MEDICAMENTS OPHTALMIQUES**
- S01A - ANTI-INFECTIEUX
- S01B - ANTI-INFLAMMATOIRES
- S01E - ANTIGLAUCOMATEUX ET MYOTIQUES
- S01F - MYDRIATIQUES ET CYCLOPLEGIQUES
- S01H - ANESTHESIQUES LOCAUX
- S01J - MEDICAMENTS DE DIAGNOSTIC
- S01L - MEDICAMENTS CONTRE LES TROUBLES OCULO-VASCULAIRES
- S01X - AUTRES MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES
- S02 - MEDICAMENTS OTOLOGIQUES**
- S02A - ANTI-INFECTIEUX
- S02B - CORTICOIDES

V. – DIVERS

V01 - ALLERGENES

V01A - ALLERGENES

V03 - TOUS AUTRES MEDICAMENTS

V03A - TOUS AUTRES MEDICAMENTS

V04 - MEDICAMENTS POUR LE DIAGNOSTIC

V04C - AUTRES MEDICAMENTS POUR DIAGNOSTIC

V08 - PRODUITS DE CONTRASTE

V08A - PRODUITS DE CONTRASTE IODES

V08B - PRODUITS DE CONTRASTE NON IODES

V08C - PRODUITS DE CONTRASTE POUR IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE

V08D - PRODUITS POUR ECHOGRAPHIE

V09 - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE

V09A - SYSTEME NERVEUX CENTRAL

V09B - SQUELETTE

V09C - FONCTION RENALE

V09D - FONCTION HEPATIQUE ET SYSTEME RETICULO ENDOTHELIAL

V09E - APPAREIL RESPIRATOIRE

V09F - THYROIDE

V09G - APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

V09H - DETECTION D'UNE INFLAMMATION ET D'UNE INFECTION

V09I - DETECTION D'UNE TUMEUR

V09X - AUTRES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE

V10 - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE THERAPEUTIQUE

V10A - PRODUITS ANTI-INFLAMMATOIRES

V10B - PALLIATION DE LA DOULEUR (AGENTS A TROPISME OSSEUX)

V10X - AUTRES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE THERAPEUTIQUE

Annexe 2 : 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.

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

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

NOR : AFSP1621464A

La ministre des affaires sociales et de la santé,
Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 5121-31,

Arrête :

Art. 1^{er}. – 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 figure en annexe du présent arrêté.

Art. 2. – Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 26 juillet 2016.

Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé,
B. VALLET

ANNEXE

LISTE DES VACCINS DEVANT FAIRE L'OBJET DES PLANS DE GESTION DES PÉNURIES PRÉVUS À L'ARTICLE L. 5121-31 DU CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Les vaccins sous forme monovalente ou associés indiqués dans les pathologies suivantes :

- 1° Tuberculose (BCG)
- 2° Coqueluche
- 3° Diphtérie
- 4° Fièvre jaune
- 5° Grippe saisonnière
- 6° *Haemophilus influenzae* de type b (infections invasives à)
- 7° Hépatite A
- 8° Hépatite B
- 9° Leptospirose
- 10° Méningocoque A (infections invasives à)
- 11° Méningocoque B (infections invasives à)
- 12° Méningocoque C (infections invasives à)
- 13° Méningocoque Y (infections invasives à)
- 14° Méningocoque W135 (infections invasives à)
- 15° Oreillons
- 16° Papillomavirus humains (infections à HPV)
- 17° Pneumocoque (infections invasives à pneumocoque : IIP)
- 18° Poliomyélite
- 19° Rage
- 20° Rougeole
- 21° Rubéole
- 22° Tétanos
- 23° Typhoïde (fièvre)
- 24° Varicelle

25° Zona

Annexe 3 : Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur.

ANNEXE - Lignes directrices pour l'élaboration des plans de gestion des pénuries (PGP) pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Aux termes de l'article L. 5111-4 du code de la santé publique (CSP), « 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 ».

L'arrêté du 27 juillet 2016 paru au JORF du 2 août 2016 fixe la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM).

En application de l'article L. 5121-31 du CSP, les plans de gestion de pénuries (PGP) sont obligatoires pour tous les MITM. Ils sont élaborés par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les entreprises pharmaceutiques exploitantes, sous leur responsabilité et dans le respect des lignes directrices définies par décision du directeur général de l'ANSM.

Les PGP sont des outils qui rassemblent des informations sur les MITM, leurs points de fragilité et les actions de prévention des ruptures de stock et, le cas échéant, de réduction de leur impact en termes de santé publique. En conséquence, une attention particulière doit être portée à leur qualité lors de leur élaboration puis à leur actualisation.

Les PGP doivent contenir des informations générales sur la spécialité concernée, une appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou à une rupture de stock, des moyens de maîtrise ainsi qu'un système de revue et de suivi de ces risques. Les PGP doivent également rappeler l'historique de leurs précédentes modifications et, le cas échéant, l'historique des antécédents de rupture ayant entraîné la mise en place d'actions pour la spécialité concernée.

Il sera possible, le cas échéant, de regrouper les informations relatives à plusieurs médicaments dans un même PGP, pour des raisons de cohérence et sur justification (par exemple, dosages différents mais similarité en termes d'indications ou d'impact sur la santé publique).

Le degré d'effort, de formalisation et de documentation de chaque PGP devra être proportionné au niveau de risque considéré et tenir compte notamment de la part de marché que représente la spécialité.

Informations devant figurer dans les PGP :

1. Informations générales minimales

Dénomination complète de la spécialité (nom, dosage et forme pharmaceutique) et liste des présentations commercialisées (codes CIP) :

DCI :

Code ATC :

Nom et adresse de l'exploitant :

Coordonnées de contact :

Téléphone :

Adresse électronique :

Indication(s) pour lesquelles la spécialité est particulièrement indispensable :

Usage(s) hors AMM documenté(s), autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel ou cadre de prescription compassionnelle en vigueur (ex ATU et RTU) :

Impact patient en cas de rupture (y compris indirect, en cas d'impact sur l'organisation des soins) :

Mise en jeu du pronostic vital

- à court terme (quelques heures à quelques jours) : OUI/NON
- à moyen terme (semaines ou mois) : OUI/NON

Perte de chance importante pour le patient au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie

- OUI/NON

Canal de distribution en France :

Ville ou hôpital - Précisez le volume mensuel moyen de vente et la part de marché pour chaque canal de distribution.

Distribution hors de France de la même spécialité:

- Union européenne (UE) : OUI/NON
- Non UE : OUI/NON

2. Appréciation des risques pouvant conduire à un risque de rupture de stock ou une rupture de stock

- Identification, analyse et évaluation des risques sur l'approvisionnement et la fabrication des substances actives et des autres composants critiques de la spécialité
Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication de la substance active :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la fabrication du produit fini
Lister également le(s) site(s) actif(s) de fabrication et site(s) de conditionnement du produit fini :
- Identification, analyse et évaluation des risques sur la chaîne d'approvisionnement et de distribution du produit fini
Lister également le(s) site(s) actif(s) de contrôle, site(s) de libération, site(s) distributeurs/circuits :
- Identification, analyse et évaluation d'autres causes possibles de rupture (éléments de marché, variabilité, saisonnalité, volumes)

Conclusion sur le profil de risque de la spécialité :

3. Moyens de maîtrise prévus pour lutter contre les risques de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive¹)

- Niveau des stocks de sécurité destinés au marché national et référencement du ou des sites de stockage
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la/des matières premières (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)
- Existence et identification d'autres sites de fabrication de la spécialité pharmaceutique (enregistrés dans le dossier d'AMM ou en cours d'enregistrement avec la date de dépôt)
- Autres mesures de prévention en place ou envisagées

4. Mesures de gestion envisagées en cas de risque de rupture de stock ou de rupture de stock (liste non cumulative, non exhaustive²)

Indiquer « Non applicable » si la rubrique n'est pas pertinente.

- Contingentement (*quantitatif, qualitatif*)
- Restriction ou modification du circuit de distribution
- Remobilisation des stocks disponibles de la spécialité concernée (notamment possibilité de recours à des stocks disponibles initialement destinés à d'autres marchés de l'Union européenne (UE) ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation))
- Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la spécialité concernée
- Existence d'une ou plusieurs spécialités alternatives disponible(s) en France
Si oui, préciser lesquelles et pour quel canal de distribution.
- Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une spécialité comparable initialement destinés à d'autres marchés de l'UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition / importation)
Si oui, préciser le nom de la spécialité, le type d'AMM, si la spécialité est identique ou non (si non, préciser les différences)
- Communication prévue (professionnels de santé, patients, communiqué de presse...) : information, modalités de gestion, mises en garde / recommandations de changement de traitement ...
- Autres mesures

¹ Ces éléments doivent être adaptés à la spécialité concernée et à son niveau de risque.

² Idem.

5. Historique du PGP

- Historique, le cas échéant, des antécédents de rupture de stock et de risques de rupture de stock de la spécialité au cours des deux dernières années
- Historique des modifications du PGP

Annexe 4 : Work program of the HMA/EMA task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use.



4 July 2019
EMA/350084/2018 Rev.1

Work programme of the HMA/EMA task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use

1. Background

Unavailability of medicines in the EU, either because medicines are not marketed or due to supply disruptions, has been recognised by HMA and EMA as an area of great concern¹ affecting all stakeholder groups. Indeed, problems with the availability of medicines have an impact not only on the supply chain but ultimately on healthcare systems, resulting in a significant impact on end users. With respect to veterinary medicines, shortages may cause concern for animal health and welfare in cases where alternative medicines do not exist or are not marketed. As causes of unavailability are multifactorial the solutions require actions at different levels involving all stakeholders. An HMA-EMA task force has been set up to develop and coordinate actions that are necessary to facilitate a better prevention, identification, management and communication of shortages to ultimately ensure continuity of supply of human and veterinary medicines.

2. Scope

The work programme covers centrally and nationally authorised products, both for human and veterinary medicines, in the following cases:

- when medicines are authorised but not marketed (or no longer marketed);
- when medicines authorised and marketed are affected by supply-chain disruptions that directly affect their availability. Such disruptions may occur due to problems with good manufacturing practice (GMP), good clinical practice (GCP), good distribution practice (GDP)² or quality defects.

3. Composition of the task force

The task force is a working group composed of representatives from the national competent authorities, EMA and the European Commission, as well as the Chairs of the medicines regulatory bodies representing the European Union (EU) member states, Iceland, Liechtenstein and Norway (the

¹ EU Medicines Agencies Network Strategy to 2020:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199060.pdf

² GMP, GCP and GDP are legal standards for ensuring that products are consistently tested, produced, controlled and distributed according to their quality specifications.

Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh) and Veterinary (CMDv)). The task force establishes links with existing working groups and ensures that any activities related to availability issues in their field will be reflected in their respective work programmes. In the context of preparing for the UK’s withdrawal from the EU, the task force will provide a platform to facilitate and coordinate actions between member states, EMA and the EC. The task force is composed of a steering committee that provides strategic oversight, as well as three working groups addressing availability issues from the three critical angles: marketing authorisation, supply disruption and communication.

The groups meet mainly via teleconference and provide quarterly progress reports to the steering committee.

3.1. Details about groups and agreed actions

3.1.1. Thematic working group 1 - Marketing authorisations

This group looks at ways to minimise supply disruptions and avoid shortages by facilitating authorisation and marketing of medicines using the existing regulatory framework. Its actions were agreed in February 2017 and are as follows:

Thematic working group 1: marketing authorisations	
Agreed actions	Status/timelines
Improve information exchange on availability issues of paediatric formulations and provide best-practice guidance to member states by establishing a dedicated paediatric task force and regular interaction with EMA’s Paediatric Committee.	Completed
Facilitating the approval of generics and biosimilars through joint evaluations (work sharing) and shortened timetables. This will facilitate the market entry for these medicines and help to increase users’ access to medicines.	Completed
Support the European Observatory and facilitate the supply of medical radioisotopes by promoting work sharing and reduced timetables.	Q4 2019
Review existing procedure for withdrawals of medicines, to include need for a transition period to allow better planning for any disruptions.	Q4 2020
Facilitate and promote the use of multilingual packages to enable transfer of medicines with the appropriate translation of the package leaflet to other countries experiencing shortages, in particular in smaller markets.	Q4 2020
Encourage accelerated procedures by mutual recognition to extend marketing authorisations to countries where companies would not normally seek marketing authorisation.	Q4 2019
Identify potential supply issues for medicines due to UK’s withdrawal from the EU and avoid shortages of authorised medicines as a result of UK’s withdrawal from the EU by:	Q4 2019

Thematic working group 1: marketing authorisations

<ul style="list-style-type: none"> Providing practical guidance to implement regulatory changes required following Brexit (e.g. change of reference member states). 	Completed
<ul style="list-style-type: none"> Monitoring implementation of required regulatory changes. 	Ongoing

3.1.2. Thematic working group 2 - Supply chain disruptions

This group focuses on strategies to improve prevention and management of shortages caused by disruptions in the supply chain. Its actions were agreed in February 2017 and are as follows:

Thematic working group 2: supply disruptions

Agreed actions	Status/timelines
Develop concept of reportable shortages by agreeing an EU-wide definition of medicine shortage.	Completed
Develop guidance for companies on reporting of shortages.	Completed
Facilitate management and monitoring of shortages across the EU by developing metric to "measure" shortages.	Q4 2019
In collaboration with thematic working group 3 encourage best practices within stakeholders to prevent shortages.	Q4 2020
Review existing guidance documents for authorities regarding how to best manage and minimise the impact of shortages (including shortages that may arise as a result of UK withdrawal from EU).	Completed

3.1.3. Thematic working group 3 - Communication

This group focuses on improving timely access to up-to-date information on availability issues, for all actors within the network as well as users of medicines. The group looks at ways to enhance interactions and communication with stakeholders as well as improving collection and sharing of information between regulatory authorities and pharmaceutical industry. The group's actions were agreed in February 2017 and are as follows:

Thematic working group 3: communication

Agreed actions	Status/timelines
Internal communication within the EU network	
Establish a process for internal cooperation and sharing of information within the EU network, by setting up single point of contacts in human and veterinary agencies in the EU.	Q2 2019
In collaboration with thematic working group 2, develop guidance for companies on reporting shortages to improve coordination within the network.	Completed

Thematic working group 3: communication	
Agreed actions	Status/timelines
External communication to the public and transparency	
Map and analyse current public communication practices by national competent authorities in EU member states and EMA on medicines availability and shortages, as well as existing resources across the EU.	Completed
Develop good practice guidance for communication to the public on medicines' availability issues advising EU authorities on the minimum set of information as well as criteria for public communication.	Completed
Give access to the public to clear and useful information on medicine availability problems and supply disruptions across the EU: <ul style="list-style-type: none"> • Provide a single point of reference for information on shortages and availability on EMA and HMA websites (by linking to relevant national webpages). • Develop a dedicated webpage on HMA and EMA websites with relevant information on the task force. 	Completed Completed
Enhance interaction with stakeholders for better management and communication of supply problems	
Organise a multi-stakeholder workshop to gather stakeholders' perspectives on how to address availability issues and to allow their contribution to the deliverables of the task force (e.g. when to report shortages).	Completed
In collaboration with thematic working group 2 encourage best practices with stakeholders to prevent shortages.	Q4 2020

3.2. Cross working group actions

The following action is being carried out jointly by all working groups.

Cross working group action	Timeline
Develop operational guidance for the SPOC network on EU cooperation on medicines' availability issues.	Q4 2019

4. Governance

The steering committee oversees the work of the three thematic working groups to ensure that their work objectives meet the overall objectives of the task force. It also monitors the groups' progress and ensures that the necessary resources are made available.

The task force meets by teleconference four times a year and reports twice a year to the HMA and to EMA's management board.

This work plan will be updated as required taking into account any new developments and especially the Agency's business continuity plans in the context of UK's withdrawal from the EU.

Bibliographie

1. ANSM Rapport d'activité 2014.pdf [Internet]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/122f08c6c87a370553ed2b72d5134e88.pdf
2. ANSM Rapport activités 2017.pdf [Internet]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/87c97d5bef977831be05af840a2abd2c.pdf
3. ANSM - Rapport d'Activité 2018 [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://ansm.dialogues.fr/>
4. Code de la santé publique - Article L5111-4 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031920850/
5. DP-Leem-Pénurie-VF.pdf [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/DP-Leem-P%C3%A9nurie-VF.pdf>
6. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments | Legifrance [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/7/20/AFSP1605997D/jo/texte>
7. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
8. Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-73715.html>
9. Code de la santé publique | Legifrance [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=7F29E9E02F14FEBF2C620686F309DF7D.tplgfr31s_1?idSectionTA=LEGISCTA000006190682&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20180214
10. Code de la santé publique - Article L5121-5 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032906195/#:~:text=La%20dispensation%2C%20y%20compris%20par,ministre%20charg%C3%A9%20de%20la%20sant%C3%A9
11. Code de la santé publique - Article L5124-2 [Internet]. Code de la santé publique.

Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689976/

12. Code de la santé publique - Article R5124-2 [Internet]. Code de la santé publique.

Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033857013/

13. Nos missions - Inspecter les produits et les pratiques - ANSM [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/inspecter-les-produits-et-les-pratiques>

14. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L4211-1 à L4211-11) - Légifrance [Internet]. [cité 17 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000028747979/2014-03-19/>

15. Décret n° 2009-741 du 19 juin 2009 relatif aux centrales d'achat pharmaceutiques [Internet]. 2009-741 juin 19, 2009. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000020764667/>

16. Covid-19 : le portail DP-Ruptures ouvert aux PUI pour gérer les ruptures de stock de médicaments [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.healthandtech.eu/fr/tour/news/11116/covid-19-portail-dp-ruptures-ouvert-pui-gerer-ruptures-stock-medicaments.html>

17. EM Produits de santé - Anne Catherine PERROY.pptx.

18. 2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/2018_06_20_AnP_RAPPORT_INDISPONIBILITE_MED_VF1.pdf

19. Root causes of shortages. :6. [Internet]. [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2019/12/Addressing-the-root-causes-of-medicines-shortages-Final-051219.pdf>

20. CTOP008_Ruptures+d'appro_def.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247333/1351633/version/1/file/CTOP008_Ruptures+d%27appro_def.pdf

21. COM_ANP_RELOCALISATION_2_VF_2020.02.12.pdf [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/COM_ANP_RELOCALISATION_2_VF_2020.02.12.PDF

22. Ruptures de stock de médicaments : conséquence d'une production à flux tendu et délocalisée de part le monde [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://splf.fr/ruptures-de-stock-de-medicaments/>

23. Plan action LEEM 02.19.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-02/CP19-02-2019-P%C3%A9nuries-de-m%C3%A9dicaments-le-Leem-pr%C3%A9sente-son-plan-daction.pdf>
24. Biot J. RAPPORT AU PREMIER MINISTRE MISSION STRATEGIQUE VISANT A REDUIRE LES PENURIES DE MEDICAMENTS ESSENTIELS. :72. [Internet]. [cité 12 avr 2020] Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/274702-mission-strategique-pour-reduire-les-penuries-de-medicaments-essentiels>
25. La plus importante campagne de vaccination contre le choléra de l’histoire en riposte à une vague d’épidémies [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/07-05-2018-largest-cholera-vaccine-drive-in-history-to-target-spike-in-outbreaks>
26. 42971fc75aa06fc0e5612cae73293ee6.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/42971fc75aa06fc0e5612cae73293ee6.pdf
27. Ruptures de stock et tensions d’approvisionnement des vaccins [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Gestion-des-stocks-des-vaccins/Ruptures-de-stock-et-tensions-d-approvisionnement-des-vaccins>
28. 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 (Texte présentant de l’intérêt pour l’EEE) [Internet]. 262, 32003L0094 oct 14, 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/fra>
29. Décret n° 2017-550 du 14 avril 2017 relatif à l’apposition d’un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments ou produits - Légifrance [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034429407/>
30. RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2016/ 161 DE LA COMMISSION - du 2 octobre 2015 - complétant la directive 2001/ 83/ CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l’emballage des médicaments à usage humain. :27.
31. JOUE L 174 du 1er juillet 2011. [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=OJ:L:2011:174:FULL&from=SL>
32. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF>

33. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
34. Ferretti - COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf
35. Distribution et importations parallèles de spécialité pharmaceutique - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/\(offset\)/13#paragraph_16275](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Distribution-et-importations-paralleles-de-specialite-pharmaceutique/(offset)/13#paragraph_16275)
36. Parallel imports [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/publications/data-center/the-pharma-industry-in-figures-economy/parallel-imports/>
37. Ordonnance n° 2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics. [Internet]. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000030920376/>
38. Programme_PHARE_-_presentation.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_PHARE_-_presentation.pdf
39. UniHA en quelques mots [Internet]. UniHA. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.uniha.org/uniha-en-quelques-mots/>
40. QA pénuries_ 5 mai 2020.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-05/QA%20p%C3%A9nuries_%205%20mai%202020.pdf
41. 1,2, 3 Questions du 26/10/20 - Pr Pierrick Bedouch [Internet]. FHP-MCO. 2020 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fhpmco.fr/2020/10/26/12-3-questions-du-26-10-20-pr-pierrick-bedouch/>
42. COVID19 et médicaments sous tension : point au 23 avril 2020 sur les importations effectives [EDIT du 30 avril 2020] [Internet]. VIDAL. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
43. Décret n° 2020-393 du 2 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041780609>

44. COVID19 : recours possible à certains médicaments vétérinaires pour la médecine humaine (EDIT du 6 avril 2020) [Internet]. VIDAL. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

45. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041817203>

46. Covid-19 : un nouveau système d'achat et d'approvisionnement des établissements de santé pour les médicaments en tension - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 30 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Covid-19-un-nouveau-systeme-d-achat-et-d-approvisionnement-des-etablissements-de-sante-pour-les-medicaments-en-tension>

47.

Pr%C3%A9conisations_TRT_SC_16AVRIL2020_JMC_ALD_XP_SH_Clean_16H30.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/500042/2269861/version/1/file/Pr%25C3%25A9conisations_TRT_SC_16AVRIL2020_JMC_ALD_XP_SH_Clean_16H30.pdf

48. MARS+n%282020%29_22_annexes_8748_182%5B3%5D.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2021]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/496269/2248614/version/1/file/MARS%2Bn%25282020%2529_22_annexes_8748_182%255B3%255D.pdf

49. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

50. EUR-Lex - 32001L0083 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; OPOCE; [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083>

51. Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000520345?init=true&page=1&query=directive+2004%2F27%2FCE&searchField=ALL&tab_selection=all

52. EUR-Lex - 32004L0027 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0034 - 0057; OPOCE; [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004L0027>
53. Chapitre IV : Fabrication et distribution en gros. (Articles L5124-1 à L5124-18) - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000006689984/2004-08-11>
54. Section 3 : Dispositions communes aux entreprises, organismes et établissements pharmaceutiques (Articles R5124-42 à R5124-48-1) - Légifrance [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000019378323/2008-08-25>
55. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011. [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025053440/2019-12-29/>
56. Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012 relatif à l’approvisionnement en médicaments à usage humain. 2012-1096 sept 28, 2012. [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000026426883>
57. Section 5 : Distribution en gros (Articles R5124-58 à R5124-64) - Légifrance [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026446691/2012-10-01>
58. Sous-section 1 : Dispositions générales applicables à la fabrication et l’importation. (Articles R5124-49 à R5124-56) - Légifrance [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026428607/2012-10-01>
59. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000031912641>
60. 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. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958446>
61. 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. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032958454>

62. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. 2016-993 juill 20, 2016. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032922434>
63. LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1). 2019-1446 déc 24, 2019. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039675317>
64. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national. 2021-349 mars 30, 2021. [Internet]. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043306277>
65. Recherche la base de données - European Commission [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/fr/search/?trisaction=search.detail&year=2020&num=599&mLang=fr&CFID=2658963&CFTOKEN=846559665a4f996a-9AF2CD38-EB13-E620-8B85B261594CEF6D>
66. C.P.-09-11-2020-Penuries.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-11/C.P.-09-11-2020-Penuries.pdf>
67. Gazette AFAR 109 [Internet]. calameo.com. [cité 26 août 2021]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002798612836ac5c60040?authid=xmylFnpAsjxR>
68. Article L5423-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039779787/
69. Article L5471-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 mai 2021]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397654/
70. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 7 mai 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/lutter-contre-les-penuries-et-ameliorer-la-disponibilite-des-medicaments-en>
71. Actualité - Le 3 mai, l'ANSM lance Trustmed, plateforme dédiée à la déclaration des ruptures de stock des MITM - ANSM [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/le-3-mai-lansm-lance-trustmed-plateforme-dediee-a-la-declaration-des-ruptures-de-stock-des-mitm>
72. LOI n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (1). 2019-774 juill 24, 2019.
73. accord_cadre_21-24_signe.pdf [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf

74. Anonymous. Availability of medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines>
75. Work programme of the HMA/EMA task force on availability of authorised medicines for human and veterinary use. :4. [Internet]. [cité 27 juin 2021] Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/work-programme-hma/ema-task-force-availability-authorised-medicines-human-veterinary-use_en.pdf
76. Textes adoptés - Pénurie de médicaments – comment faire face à un problème émergent - Jeudi 17 septembre 2020 [Internet]. [cité 28 juin 2021]. Disponible sur: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0228_FR.html
77. Stratégie pharmaceutique pour l'Europe [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_2173
78. Bonnemain B. Exposés des motifs. :16. [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/dos_public/ANP_RECO_COMPL_POUR_L_UE_INDISPO_M EDCTS_20_5_22_VF.PDF
79. Académie Nationale de Pharmacie - Recommandations [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: https://www.acadpharm.org/avis_propositions/recommandations.php
80. Site officiel du PCI: ICH [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/mission>
81. Le plan d'action pour la relocalisation des industries de santé en France [Internet]. [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/plan-daction-pour-relocalisation-industries-sante-en-france>
82. Actualité - L'ANSM a signé avec l'Etat le Contrat d'objectifs et de performance pour les années 2019-2023 - ANSM [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-a-signe-avec-letat-le-contrat-dobjectifs-et-de-performance-pour-les-annees-2019-2023>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ 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 respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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