



HAL
open science

La pénurie des médicaments, un enjeu de santé publique : causes, conséquences et outils pour y remédier

Stéphane Masse

► To cite this version:

Stéphane Masse. La pénurie des médicaments, un enjeu de santé publique : causes, conséquences et outils pour y remédier. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03994060

HAL Id: dumas-03994060

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03994060v1>

Submitted on 17 Feb 2023

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 4.0 International License



UFR De Pharmacie

Année 2022

N°

**THÈSE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2022
Par Stéphane MASSE**

**La pénurie des médicaments, un enjeu de santé publique.
Causes, conséquences et outils pour y remédier.**

JURY

Président du Jury : Pascal Sonnet - Docteur en Pharmacie - Professeur des universités - Directeur du laboratoire AGIR à l'UPJV d'Amiens

Directeur de thèse : Gilles Mairesse - Maître de conférence

Membre du jury : Massiva Djafour - Docteur en pharmacie



UFR De Pharmacie

Année 2022

N°

**THÈSE D'EXERCICE
POUR LE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 8 juin 2022
Par Stéphane MASSE**

**La pénurie des médicaments, un enjeu de santé publique.
Causes, conséquences et outils pour y remédier.**

JURY

Président du Jury : Pascal Sonnet - Docteur en Pharmacie - Professeur des universités - Directeur du laboratoire AGIR à l'UPJV d'Amiens

Directeur de thèse : Gilles Mairesse - Maître de conférence

Membre du jury : Massiva Djafour - Docteur en pharmacie

REMERCIEMENTS

Je remercie l'ensemble des membres du jury de m'accompagner dans cette ultime épreuve pour partager l'objet de ma soutenance, faisant partie intégrante de notre profession et mettre un « clap de fin » à mon cursus universitaire.

À mon directeur de thèse, Monsieur Gilles MAIRESSE, merci de votre écoute pour le choix de mon sujet et l'attention que vous avez bien voulu me consacrer, notamment pour structurer cette thèse. Au président du jury Monsieur Pascal et à Madame Massiva Djafour, membre du jury, je vous remercie d'avoir accepté de prendre de votre temps afin de garantir un bon jugement de mon travail et me permettre de devenir docteur en Pharmacie.

Je remercie mes parents qui, sans eux, je n'aurais sans doute probablement pas réalisé tout ce chemin et mon frère de son omniprésence durant toutes ces années et de son indéfectible soutien lorsque j'en avais besoin.

Une pensée également à nos amis de toujours devenus mes tontons, tatas et cousins d'adoption, qui m'ont toujours soutenu et se sont réjouis de mon parcours, impatients de célébrer ma thèse depuis quelques mois !! Ils se reconnaîtront, j'en suis certain !!!

Je remercie mes amis d'enfance ainsi que mes amis de la fac avec lesquels nous avons fait un beau parcours et fait naître des relations inoubliables au cours de notre vie d'étudiant et qui continueront, je l'espère, à partager ma vie professionnelle. Petite dédicace à l'ODP : « je vous aime ! ».

Je remercie Justine de m'avoir boosté pour terminer ma thèse en supportant mes sauts d'humeur, mais aussi ma bienveillance, de partager ma vie et de me rendre heureux. Merci de m'avoir fait entrer dans ta grande famille et de m'avoir permis de rencontrer « poussin », devenu mon chien par adoption !

Enfin je remercie, les personnes qui de près ou de loin m'ont permis d'avancer et m'ont accompagné pour devenir un homme épanoui, tant dans ma vie professionnelle que dans ma vie quotidienne, entouré de ceux que j'aime.

Table des matières

Introduction	1
I) Le circuit du médicament, une chaîne productrice de rupture	3
1.1) Définition du médicament	4
1.2) Le circuit du médicament et ses étapes	5
1.2.1) L'autorisation de mise sur le marché (AMM)	5
1.2.2) La fabrication	6
1.2.3) La distribution	9
1.2.4) La délivrance	10
2) Les différentes formes de ruptures pharmaceutiques	10
3) Les principales classes thérapeutiques concernées	11
3.1) En oncologie	12
3.2) En infectiologie	12
3.3) En neurologie	13
3.4) En cardiologie	13
3.4.1) Rupture d'urapidil	14
3.4.2) Rupture de losartan	15
4) Place de la France sur le marché Européen	16
II) Les causes des ruptures de stocks	19
1) Les différents facteurs	21
1.1) Manque de production	22
1.2) La délocalisation des sites de production	23
1.3) Une demande hospitalière trop importante	24
1.4) Une exigence juridique trop importante	25
1.5) Un enjeu économique	25
1.8) La balance bénéfique/risque	31
1.9) Le short liner	32
III) Conséquences des ruptures de stocks et outils pour y remédier	35
1) Conséquence pour le patient	36
2) Les outils pour remédier aux ruptures	37
2.1) Le dossier pharmaceutique (DP) rupture	38
2.3) Comment déclarer une rupture pour un industriel ?	42
2.4) Le remplacement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur	42
2.5) La mise en place d'un Plan de Gestion des Pénuries (PGP)	43
2.6) Le programme Performance hospitalière pour des achats responsables » (Phare)	45

2.9) La plateforme de centralisation et de synchronisation des stocks (PCS) de l'OCP, l'avenir contre les ruptures ?	48
2.9.1) Introduction.....	48
2.9.2) Fonctionnement	49
2.9.3) Fonctionnalité de l'OCP pendant la crise sanitaire.....	50
2.10) L'European Medicines Agency (EMA) : Création d'une hiérarchisation du risque	51
2.11) La rupture des médicaments pendant l'état d'urgence.....	52
3) Rôle des différents acteurs.....	54
3.1) Rôles de l'ANSM	54
3.2) Rôle des laboratoires	55
3.3) Le rôle de l'ordre des pharmaciens.....	55
4) Objectifs pour l'avenir.....	57
Conclusion.....	59

Liste des figures

Figure n°1 : Le circuit du médicament. Source : Leem

Figure n°2 : Les grandes étapes de fabrication d'un médicament. Source : Leem

Figure n°3 : durée médiane des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine courant 2017-2018

Figure n° 4 : Pourcentage de signalement de rupture par classe médicamenteuse : Rapport Biot ANSM 2020

Figure n°5 : La répartition des sites de production pharmaceutique en France. Source : Leem

Figure n°6 : La répartition des sites de bioproduction en France : AEC partner, cartographie de la bioproduction en France pour le Leem 2018

Figure n°7 : Graphique représentant les principales causes de rupture : L'étude biot de l'ANSM

Figure n°8 : Décomposition du chiffre d'affaires de la France en 2020 : source : leem

Figure n°9 : Évolution du chiffre d'affaires des médicaments : Source : Leem, d'après Gers et statistiques douanières

Figure n °10 : Circuit informatique de la sérialisation : Source : France MVO

Figure n°11 : Graphique de la réduction de prix des médicaments anticancéreux du laboratoire ASPE présenté à la commission européenne suite à l'accord de mars 2021

Figure n°12 : Courbe montrant l'évolution du déploiement DP Rupture en officine de février 2018 à mai 2021

Figure n° 13 : Schéma récapitulatif du fonctionnement du DP rupture

Figure n°14 : Signalement pour rupture de stock ou en risque de rupture en 2020 : Source : ANSM

Liste des annexes

Annexe I	Rupture de stock de la spécialité extencilline
Annexe II	Formulaire de demande de dépannage d'urapidil au laboratoire stragen
Annexe III	pénurie de losartan : Recommandations à suivre
Annexe IV	Tableau d'équivalences des « sartans »
Annexe V	Enquête contre ASPEN du 15 mai 2017
Annexe VI	Ententes et abus de position dominante d'ASPEN : Acceptation des engagements d'ASPEN d'une réduction de 73% des prix de ces médicaments.
Annexe VII	Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement du portail DP-ruptures de mai 2021
Annexe VIII	Liste des médicaments en rupture ou en tension d'approvisionnement sur le site de l'ANSM
Annexe IX	Processus standard de fabrication d'un biomédicament
Annexe X	Guide d'aide à la déclaration d'une rupture de l'ANSM : comment déclarer ?
Annexe XI	Fiche de déclaration de rupture de stock volet 1
Annexe XII	Fiche de déclaration de rupture de stock volet 2
Annexe XIII	Information sécurité patient : fiche d'urgence de l'ANSM en approvisionnement de MITM durant la pandémie de covid 19
Annexe XIV	Formulaire de l'ANSM, d'autorisation d'importations de MITM lors de la pandémie de covid 19

Liste des abréviations

AIF	A lliance I ndustrie du F utur
AMM	A utorisation de M ise sur le M arché
ANSM	A gence N ationale de S écurité du M édicament et des produits de S anté
ARM	A ccord de R econnaissance M utuelle
ARS	A gence R égionale de S anté
ATC	A natomical T herapeutic C hemical
BPF	B onnes P ratiques de F abrication
BVA	B rulé- V ille A ssociés
CEPS	C omité E conomique des P roduits de S anté
CHU	C entre H ospitalier U niversitaire
CGE	C onseil G énéral de l'Économie
CIP	C ode I dentifiant de P résentation
COVID	C ORona V irus D isease
CPS	C arte P rofessionnelle de S anté
CSIS	C enter for S trategic and I nternational S tudies
DCI	D énomination C ommune I nternationale
DM	D ispositif M édical
DP	D ossier P harmaceutique
EEE	E space E conomique E uropéen
EMA	E uropean M edicines A gency
FDA	F ood and D rug A dmistration
GHT	G roupements H ospitaliers de T erritoires
IGAS	I nspection G énérale des A ffaires S ociales
INCa	I nstitut N ational du C ancer
Leem	L es e ntreprises du m édicament
MITM	M édicament d' I ntérêt T hérapeutique M ajeur
MVO	M edecines V erification O rganisation
OCP	L' Office C ommercial P harmaceutique
PGEU	P harmaceutical G roup of the E uropean U nion
PGP	P lan de G estion des P énuries
PME	P etite et M oyenne E ntreprise
PRI	P rix de R evient I ndustriel
PSUR	P eriodic S afety U ppdate R eport
PUI	P harmacie à U sage I ntérieur
OMS	O rganisme M ondiale de la S anté
VEGF	V ascular E ndothelial G rowth F actor

Introduction

Une rupture d'approvisionnement est par définition le manque de disponibilité d'un médicament au-delà de 72 h. Elle peut être due à une rupture de stock ou une rupture dans la chaîne de distribution. Selon une enquête entreprise par Brulé-Ville Associés (BVA)¹, plus d'un français sur quatre a déjà connu une non délivrance d'un médicament pour cause de rupture d'approvisionnement. Même précepte au niveau européen, une enquête annuelle de 2021 menée par le PGEU ²relève que dans les 2/3 des pays européens la situation s'est aggravée.

Malgré le fait que la France reste le 4^{ème} marché européen du médicament, avec un chiffre d'affaires de plus de 62 milliards d'euros, les ruptures de stocks ont été multipliées par 20 en 10 ans d'après un suivi de l'ANSM. Elles sont de plus en plus fréquentes et ne cessent d'augmenter. Presque toutes les classes thérapeutiques sont touchées, génériques comme princeps, médicaments chers comme médicaments à faibles coûts. C'est une source d'inquiétude pour le patient et un véritable dilemme pour le pharmacien.

Ce problème de santé publique entraîne une cassure dans le bon déroulement du traitement du patient, qui peut favoriser le développement d'un état d'anxiété, une perte de chance de guérison et éventuellement une mise en danger du pronostic vital. Pour les pharmaciens cela engendre une dévalorisation de la profession et une répercussion sur le chiffre d'affaires liée au départ de clients ou à la perte de temps consacrée dans la recherche de solutions pour faire face à ces ruptures. Ainsi le pharmacien d'officine a le devoir, avec tous les outils à sa disposition, de gérer les ruptures et de trouver une solution viable pour répondre au mieux aux besoins des patients. Afin de lutter efficacement contre les pénuries de médicaments, des actions ciblées et adaptées à chacun des acteurs du circuit du médicament doivent être mises en place, de la production du médicament à sa délivrance par le pharmacien. Cependant, on va démontrer tout au long de cette thèse qu'en pratique c'est quotidiennement que le pharmacien d'officine est confronté à ce type de rupture et qu'il n'en est en aucun cas responsable. En fait, le pharmacien reste « victime » de sa place de « dernier maillon » de la chaîne du médicament et ne fait que subir les problèmes rencontrés ou créés en aval par les autres maillons de la chaîne du médicament.

¹ Enquête réalisée par BVA du 29 novembre au 1^{er} décembre 2018 sur un échantillon de 955 personnes de plus de 18 ans. Échantillon constitué par la méthode des quotas (âge, sexe, région de résidence, agglomération, profession du chef de famille).

² Enquête réalisée par PGEU du 22 novembre 2021 au 14 janvier 2022 sur un échantillon de 27 membres du PGEU avec une réponse par pays.

Pour visualiser correctement l'étendue des causes et les solutions de pénuries de médicament et montrer que le pouvoir du pharmacien d'officine reste négligeable pour résoudre les problèmes, je vais développer une première partie sur le circuit du médicament, puis une seconde partie sur les origines connues de ces ruptures pour ensuite déterminer des solutions possibles et viables pour limiter les ruptures d'approvisionnement.

Commençons notre première partie sur l'ensemble des maillons constituant la chaîne du médicament afin de déterminer les éventuels problèmes pouvant survenir durant la conception du médicament.

**I) Le circuit du médicament,
une chaîne productrice de
rupture**

Avant la délivrance du médicament par le pharmacien d'officine, tout un processus est mis en place afin de respecter les nombreuses normes en vigueur pour l'obtention d'un produit fini. Nous allons donc visualiser les différentes étapes de la chaîne du médicament afin de rechercher les éventuels problèmes pouvant mener à une rupture médicamenteuse.



Figure n°1 : Le circuit du médicament. Source : Leem

La prise en charge médicamenteuse vise à obtenir une utilisation appropriée, sécurisée et efficace chez les patients consommant des médicaments. Dans un premier temps, je vais vous donner une définition précise du « médicament » car cette dernière est essentielle à la compréhension des mesures qui s'appliquent en Europe sur l'ensemble des médicaments pharmaceutiques.

1.1) Définition du médicament

Le médicament est une substance unique et spécifique qui est fabriqué à l'aide de différents tests d'efficacité et de toxicité afin d'en garantir son essence et sa qualité sur la balance bénéfice/risque. Ainsi une définition précise et complexe permet de garantir la sécurité des médicaments.

Selon l'article L.5111-1 du code de la santé publique (CSP), « On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Ainsi que toute substance ou composition pouvant être

utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve ».

1.2) Le circuit du médicament et ses étapes

Le circuit du médicament est une chose indispensable à développer afin de connaître toute l'étendue des ruptures. Il comporte 4 étapes successives avec des acteurs différents pour chaque phase. En effet, ce circuit s'étend de la recherche, en passant par les essais cliniques, le stockage, jusqu'à la délivrance des médicaments par le pharmacien. Ainsi, le pharmacien industriel contrôle chacune des étapes du circuit et valide les différents passages inter-étapes. Cela va de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à la délivrance du médicament au patient par le pharmacien d'officine. Ils forment ainsi le dernier maillon de la chaîne du médicament.

L'élément majeur pour éviter toute rupture est notre réactivité à commander le produit en quantité suffisante afin de répondre au plus vite à la demande des patients. Malheureusement, nous ne sommes pas en mesure de contrôler les ruptures causées par un autre maillon de la chaîne.

1.2.1) L'autorisation de mise sur le marché (AMM)

Avant que le médicament soit commercialisé, le laboratoire doit faire une demande d'AMM sous forme d'un dossier contenant les critères relatifs à la qualité, la sécurité et l'efficacité de ce médicament. Ces données proviennent des différentes expérimentations menées sur l'homme ou l'animal selon les normes fixées au niveau européen. Pour que la demande soit acceptée, l'évaluation de la balance bénéfice/risque doit être jugée favorable. Ce rapport doit être au minimum de la même évaluation que les produits équivalents déjà en circulation sur le marché. Ainsi, l'AMM est considérée comme le passeport du médicament certifiant qu'il jouisse d'une efficacité thérapeutique adéquat et être le moins néfaste possible pour la santé du patient.

Le dossier d'AMM est mis à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et les autorités compétentes vérifient les rapports actualisés relatifs à la sécurité (PSUR)³ mis à jour par le titulaire de l'AMM en réalisant des contrôles périodiques. Cela permet de constater si de nouveaux risques sont apparus après la mise sur le marché du médicament.

Les PSURs sont constitués de rapports détaillés d'une évaluation du bénéfice/risque du médicament, d'information sur la quantité des ventes du produit et sur la quantité de prescriptions du médicament, ainsi que l'incidence relative du médicament sur la population générale qui y est exposée. Ainsi, l'AMM doit respecter de nombreuses normes qui peuvent devenir un frein dans le processus du développement du médicament et causer des ruptures si ces derniers ne respectent plus les dernières normes en vigueur.

1.2.2) La fabrication

La phase de fabrication des médicaments comprend l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, des opérations de production (qui sont indispensables dans le contrôle de la conformité de la pesée et du mélange des matières premières), des opérations de contrôle de la qualité, des contrôles de libération des lots, des opérations de stockage réalisées dans des conditionnements primaires puis secondaires, en fonction de la forme galénique. Ainsi, tout problème dans la chaîne de fabrication se répercute sur le délai de livraison, pouvant aller jusqu'à une rupture du médicament pour une durée indéterminée au sein des officines.

Lorsque les excipients et les principes actifs arrivent chez le fabricant, ils sont obligatoirement pesés et contrôlés pour mesurer l'entièreté de leur pureté. Ces nombreux procédés de contrôle se font en respectant les **Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF)** des médicaments. Les BPF entrent dans la notion de l'assurance qualité et s'applique à l'ensemble des médicaments à usage humain ou animal. L'objectif de ces BPF est de respecter les normes de fabrication pour que le produit soit conforme aux exigences liées à la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit fini.

Deux catégories de risques sont ainsi limitées :

- le risque de contamination croisée de plusieurs médicaments par des substances internes ou externes aux laboratoires,
- le risque de confusion de l'identification des différents composants constituant un produit fini.

³ Directive 2010/84/UE relative à la pharmacovigilance

Lorsque les risques cités précédemment ont été écartés, les matières premières peuvent enfin être mélangées et homogénéisées en respectant la galénique du produit fini. Les procédés sont différents en fonction de la consistance du produit (liquide, pâte, poudre, comprimé, gélules etc...).

Une fois le médicament convenablement fini, le fabricant procède à son conditionnement. En fonction du produit, il est mis en flacon, en sachet ou sous blister pour garantir et préserver la conformité et les caractéristiques exigées. Un emballage dans une boîte adaptée avec l'ensemble des éléments obligatoires dont sa notice doit être choisi pour constituer le packaging du produit, en respectant les normes en vigueur.

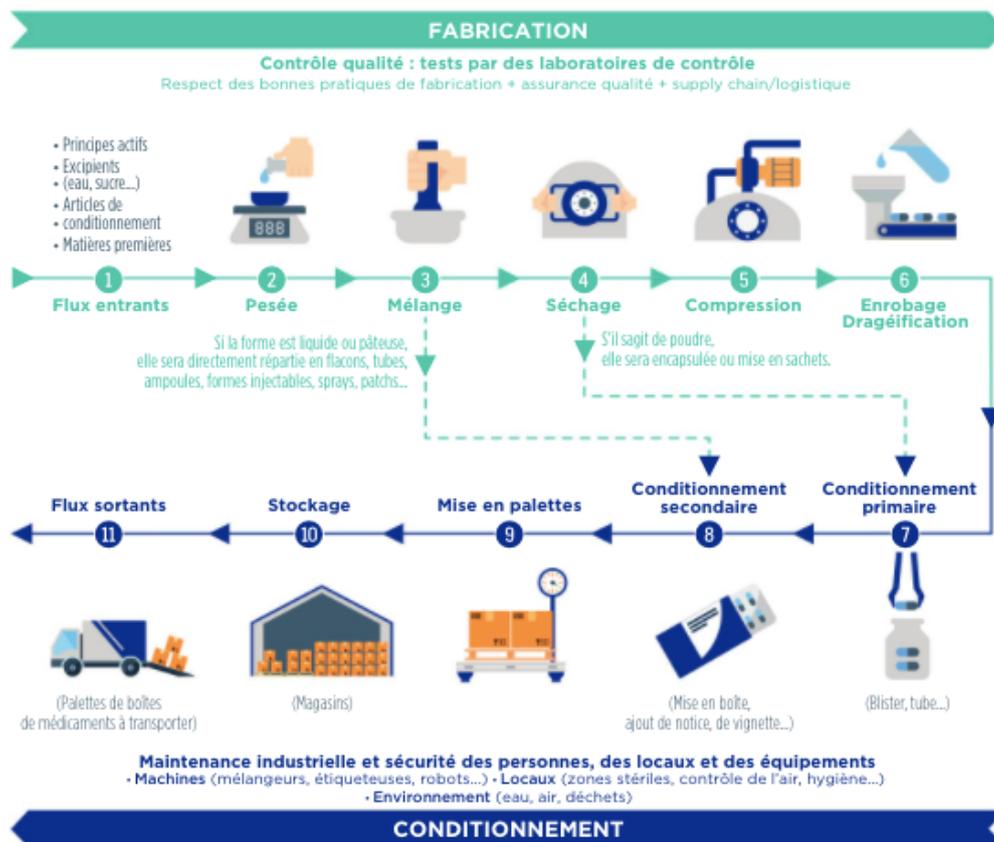


Figure n°2 : Les grandes étapes de fabrication d'un médicament. Source : Leem

- 1 : Flux entrant : Livraison des matières premières (principes actifs, les excipients, les articles de conditionnement).
- 2 : Pesée : consiste à déterminer la quantité de produits qui sera présente dans le médicament.
- 3 : Mélange : les substances sont mélangées entre elles et homogénéisées.
- 4 : Séchage : Les substances autres que liquide, subissent une étape d'évaporation pour devenir de la poudre
- 5 : Compression (Uniquement pour les comprimés) : compression de la poudre pour la transformer en comprimés.
- 6 : Enrobage et dragéification (Uniquement pour les gélules) : On introduit la poudre dans des capsules.

7 : Conditionnement primaire : mise en tube, sous blister, en pilulier ou en sachet. Ce procédé est réalisé dans une atmosphère contrôlée pour garantir un produit dénué d'impureté.

8 : Conditionnement secondaire : Mise en boîte avec les notices à l'intérieur

9, 10 et 11 : Mise en palette, stockage et flux sortants.

Tout cet acheminement est contrôlé minutieusement à l'aide du contrôle qualité réalisé :

- sur les matières premières qui sont contrôlées dès leur arrivée afin de vérifier leur conformité à l'aide de tests de puretés par exemple.

- sur les articles de conditionnements primaires et secondaires ainsi que sur les machines qui doivent être en état de marche et correctement réglées.

- sur les médicaments après leur conditionnement ou sur des échantillons prélevés pour réaliser des tests de spécifications à l'aide de passage à l'ultra-violet ou par le biais de la chromatographie. Tout cela a pour but de rechercher la présence d'éventuelles impuretés ou de bactéries qui n'ont pas lieu d'être dans le produit fini.

Un ultime contrôle rigoureux permet de valider le produit avant sa distribution. Dans chaque lot, des boîtes sont sélectionnées au hasard pour subir une inspection minutieuse et garantir que la qualité du produit répond scrupuleusement aux normes déposées par le fabricant, tant sur le poids, la pureté du médicament que sur l'intégrité du conditionnement. Des contrôles d'identité, d'activité, de stabilité, de sécurité microbiologique, physico chimique, de caractérisation du produit et de toxicité sont alors réalisés et validés afin de garantir la libération de lot. Le moindre défaut stoppe l'arrêt de la chaîne de fabrication, voir l'arrêt de la production du médicament pour une durée indéterminée afin de préserver la sécurité des patients. Cependant, si l'analyse faite répond aux exigences, le médicament est validé et envoyé aux prestataires suivants de la chaîne du médicament.

1.2.3) La distribution

Après la libération des lots, la distribution en gros des médicaments est faite à l'aide d'établissements pharmaceutiques qui passent par les exploitants, les fabricants, les centrales d'achats pharmaceutiques, les grossistes répartiteurs ainsi que les dépositaires pour la libération en gros et par les entreprises du médicament. Ces derniers sont dans l'obligation de respecter certains aspects légaux comme la commercialisation de produits pharmaceutiques ayant reçu une AMM, avoir une autorisation d'exercer sur un lieu déterminé et bien entendu ils sont tenus de répondre à des normes réglementaires au niveau de leurs équipements, de leurs locaux et de leurs personnels.

L'ouverture d'un établissement pharmaceutique se fait sous l'autorisation de l'ANSM après un avis du conseil de l'ordre des pharmaciens. Ces établissements pharmaceutiques doivent être la propriété d'un pharmacien dit pharmacien responsable. Ce dernier est responsable de l'ensemble des règles à appliquer sur les produits pharmaceutiques. Ils sont ainsi les responsables directs de la société. Les pharmaciens responsables sont aidés par des pharmaciens dits pharmaciens délégués qui sont chargés d'accomplir le même rôle dans la totalité des établissements.

Les grossistes-répartiteurs ont pour rôle d'acheter et de stocker les médicaments en attente de leur distribution sur l'ensemble de leur territoire d'exercice. Ils sont les acteurs centraux dans l'approvisionnement de la totalité du réseau officinal. Plus de 200 agences sont dispersées selon des zones géographiques définies afin de répondre, au mieux et dans un temps défini, aux demandes de médicaments.

Ils jouent un rôle d'intermédiaire entre les laboratoires pharmaceutiques ou les dépositaires et les officines. En effet, ils achètent leurs stocks aux acteurs précédemment nommés car ils ont une obligation de service public de détenir 90% des références connues en substances médicamenteuses et d'avoir un stock de minimum deux semaines afin de limiter le plus possible les pénuries. Les livraisons se font généralement dans les 24h dans l'ensemble des officines dépendante du secteur. Selon l'article R 5124-59 du CSP, « *le grossiste doit disposer d'une manière effective et suffisante pour couvrir les besoins du territoire de répartition déclaré, d'un assortiment d'au moins neuf dixièmes des présentations de spécialités pharmaceutiques effectivement commercialisées en France* ».

Les dépositaires sont quant à eux des prestataires de services. Ils travaillent pour les laboratoires pharmaceutiques et permettent de garantir la distribution et le stockage de l'ensemble des produits de santé. Ils ne sont pas propriétaires de leurs stocks contrairement aux grossistes répartiteurs.

1.2.4) La délivrance

Cette étape est la dernière de la chaîne du médicament. Ainsi le pharmacien d'officine réceptionne les médicaments et se doit de contrôler l'exactitude des commandes de médicaments en identifiant le nom, le dosage ainsi que l'état des médicaments livrés.

Puis vient l'étape de la délivrance des médicaments pour laquelle le pharmacien a pour rôle de donner les bons médicaments aux bons patients tout en vérifiant une dernière fois le nom, la posologie et la quantité nécessaire pour répondre au mieux au traitement du patient.

2) Les différentes formes de ruptures pharmaceutiques

Il existe 2 principales classes de ruptures qui ont pour conséquence finale un manque de disponibilité du médicament au sein de l'officine :

- La rupture d'approvisionnement est le fait qu'un médicament ne soit pas disponible au sein du réseau de distribution dans un délai dépassant les 72 heures.
- La rupture de stock est la conséquence d'une rupture de disponibilité en lien direct avec l'exploitant.

2.1) La durée médiane des ruptures d'approvisionnement

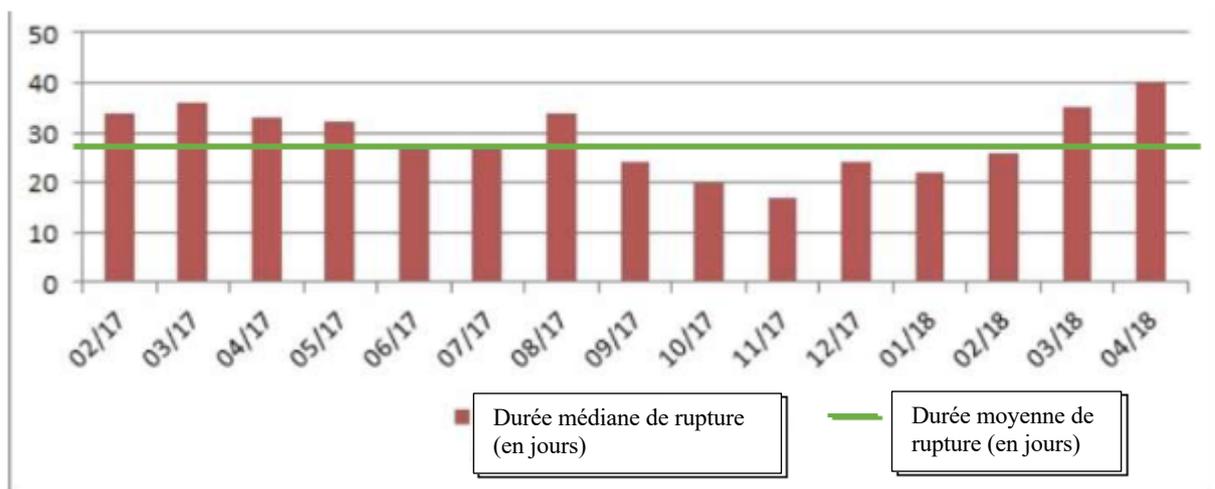


Figure n °3 : durée médiane des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine courant 2017-2018

La durée moyenne d'une rupture de stocks est de l'ordre de 28 jours entre début 2017 et mi-avril 2018. Une durée qui ne cesse d'augmenter depuis l'apparition du COVID-19.

3) Les principales classes thérapeutiques concernées

D'après les rapports d'activité de l'ANSM de 2020, 1 504 médicaments ont eu une procédure de signalement pour rupture ou risque de rupture, avec une recherche d'alternatives thérapeutiques. Sur le graphique tiré du rapport Biot, on remarque que les médicaments anti-infectieux représentent la plus grande part de rupture avec 18% de signalements recensés en 2020. Puis suivent, les MITM du système nerveux ainsi que ceux du système cardiovasculaire avec respectivement 17 et 13% de signalements. Ces trois catégories de médicaments représentent à elles seules environ la moitié des ruptures au cours de l'année 2020.

Les classes thérapeutiques les plus touchées

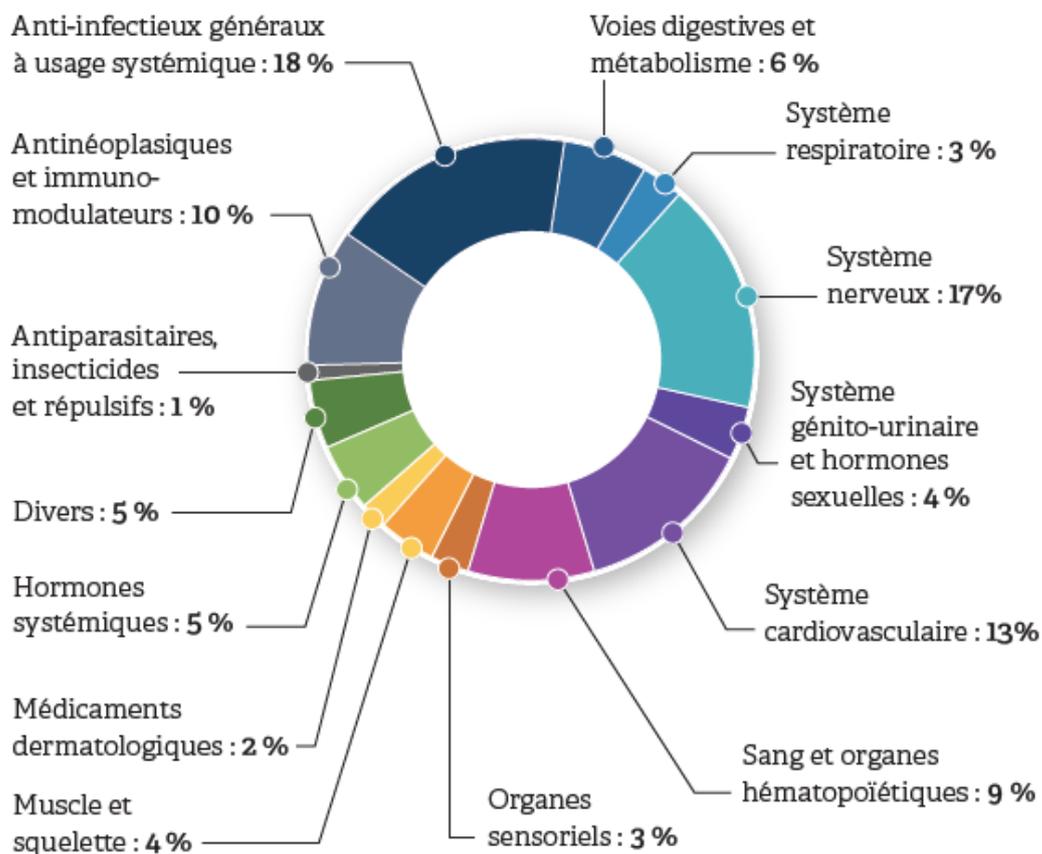


Figure n° 4 : Pourcentage de signalement de rupture par classe médicamenteuse : Rapport Biot ANSM 2020

3.1) En cancérologie

En France, les ruptures de stocks et d'approvisionnement dans le secteur oncologique ne cessent d'augmenter. Les produits les plus touchés sont les produits injectables qui demandent un processus de fabrication plus long et plus protocolisé. Ces produits sont absolument indispensables car ils sont le fondement de nombreux protocoles de chimiothérapie et les recours à des substitutions restent bien souvent insuffisants pour pallier ce manque de produits impérieux.

Prenons l'exemple de l'Alkéran® (melphalan) remplacé par l'Endoxan® (cyclophosphamide) : Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, ce médicament essentiel dans le traitement de certains cancers, s'est vu remplacé par de l'Endoxan®, un médicament connu pour être beaucoup plus cardio-toxique, suite à une rupture de stock. Cela a causé la mort de 3 patients par arrêt cardiaque alors que leur ionogramme était normal avant le changement de traitement. Le directeur général de la santé demande de garder l'information ultra confidentielle. L'affaire est a été classée sans suite en septembre 2017.

3.2) En infectiologie

Les médicaments d'infectiologies sont très touchés par les ruptures car ce sont des médicaments essentiels, notamment les formes injectables. Les pénuries en antibiotiques ont fréquemment donné lieu à des traitements inadéquats provenant de l'indisponibilité du médicament de 1^{ère} ligne. Par conséquent, ces médicaments indispensables ne trouvent pas d'alternatives viables et reconnues par les cliniciens et cela peut être la conséquence de sources d'erreurs et de mise en danger des patients.

Des ruptures fréquentes d'antibiotiques tel que l'Extencilline® (benzathine benzylpénicilline) (annexe I) peuvent avoir des conséquences majeures. En effet, cet antibiotique est très important dans le traitement de la syphilis ou de l'érysipèle car sa formulation retard injectable permet de traiter le patient dans un temps plus espacé pour stabiliser la charge bactérienne, limiter les oublis de prises et diminuer le stock présent chez le patient pour que le médicament soit moins impacté par un risque de pénurie. Prenons l'exemple de la ceftriaxone ; ce médicament peut également être utilisé dans le traitement de la syphilis précoce mais il devra être injectée chaque jour pendant 8 jours contre une unique injection avec l'Extencilline®.

Les substitutions de traitement pour anticiper les ruptures sont très difficiles à mettre en place car il s'agit bien souvent de situations d'urgences qui ne laisse qu'un minimum de temps pour répondre au problème et ainsi garantir une réponse adéquate et viable dans le temps.

3.3) En neurologie

Certains médicaments en neurologie comme le Rivotril® (clonazépam), une Benzodiazépine couramment utilisée pour les patients épileptiques, enchainent de nombreuses ruptures et doivent régulièrement être remplacés par des traitements alternatifs qui ne correspondent malheureusement pas à l'ensemble des patients, allant même jusqu'à mettre en danger la vie de certains malades pour lesquels il n'existe aucune autre alternative thérapeutique.

Regardons l'exemple des pénuries de Marsilid® (iproniazide). C'est un puissant antidépresseur utilisé dans le traitement des troubles bipolaires. En décembre 2014, la fermeture d'une unité de production a obligé les fabricants à trouver une nouvelle molécule pour remplacer ce médicament. La Nardelzine® (phénelzine) a été retenue pour une courte durée car elle présentait de nombreux effets indésirables, dont un important rash cutané. La molécule a donc été retirée du marché pharmaceutique. L'ANSM a continué ses recherches pour créer une molécule plus stable et mieux tolérée du nom de Nardil® au vu d'une éventuelle prochaine rupture en Marsilid®.

3.4) En cardiologie

Une large population est concernée par des problèmes cardiovasculaires soignés par des traitements qui se présentent souvent sans alternatives thérapeutiques. Aussi, les pénuries répétitives deviennent un véritable défi pour les spécialistes qui peinent à trouver des substitutions de traitement à des patients équilibrés depuis de nombreuses années.

3.4.1) Rupture d'urapidil

Les spécialités à base d'urapidil comme l'Eupressyl® et le Mediatensyl® font l'objet de nombreuses ruptures de stocks depuis plusieurs mois, mettant en danger la santé des patients stabilisés par ce médicament. Comme le stipule le communiqué de CHEPLAPHARM et STRAGEN France⁴, les médicaments à base d'urapidil sont réservés aux patients déjà traités et stabilisés par le traitement et dont une alternative thérapeutique est impossible. Dès lors, les initiations de traitement doivent être instaurées par d'autres alpha-bloquants comme la doxazosine. La prazosine n'est pas privilégiée car elle subit également des tensions d'approvisionnement. De plus, les prescripteurs sont conviés à mener une action de réévaluation du traitement des patients traités par l'urapidil afin de convenir si une autre molécule pourrait être plus bénéfique sur le long terme. Ces pénuries fréquentes sont dues à une capacité de production diminuée depuis plus d'un an par manque de matières premières mais également à une panne mécanique dans la chaîne de production.

Pour le laboratoire CHEPLAPHARM, les unités restantes de médicaments entrent dans le plan de gestion des pénuries et sont distribuées uniquement au canal hospitalier sans possibilité d'échange de flux de médicaments entre la ville et l'hôpital.

Pour le laboratoire STRAGEN, la pénurie est due à une augmentation croissante de la demande dont la chaîne de production ne peut suivre. Il n'existe pas de plan de gestion des pénuries car les ruptures ne touchent pas l'hôpital et le stock de sécurité suffit pour répondre aux demandes. En revanche, en ville, les médicaments à base d'urapidil sont distribués en dépannage et en priorité aux personnes sans autres alternatives thérapeutiques. Toute demande de dépannage doit être adressée à l'adresse du laboratoire STRAGEN à l'aide d'un formulaire précisant le nombre de boîtes souhaitées ainsi que des informations administratives de traçabilité (Annexe II).

⁴ Urapidil oral – rupture et tension d'approvisionnement Cheplapharm et Stragen France 22 septembre 2021

3.4.2) Rupture de losartan

Les médicaments à base de losartan font partie de la famille des antihypertenseurs utilisés dans de nombreux traitements comme l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, la prévention d'une insuffisance rénale et la prévention d'un infarctus du myocarde.

En 2018 et en 2019, plusieurs centaines de lots à base de losartan ont déjà fait l'objet de rappels suite à la détection d'une impureté dans certains lots de médicaments. Cette impureté se révèle être de la classe des nitrosamines qui se retrouve être à des quantités au-delà du seuil de tolérance. Il s'agit de l'acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique ainsi que la N-nitrosodiméthylamine et la nitrosodiéthylamine qui sont des substances classées comme étant cancérigènes probables au-delà d'un certain seuil d'après l'organisme mondial de la santé (OMS).

En octobre 2021, la même impureté fut retrouvée dans un lot et cela a nécessité le rappel de toutes les spécialités à base de losartan. Ce rappel de grande ampleur a fait l'objet d'une rupture d'approvisionnement au sein des officines qui a conduit l'ANSM à autoriser pharmaciens de substituer le médicament par un autre Sartan de même équivalence. Ainsi les pharmaciens ont la possibilité de remplacer le losartan par l'irbésartan, le telmisartan, le candésartan ou le valsartan lorsqu'un patient traité par le losartan leur présente une ordonnance.

L'ANSM, en concertation avec des associations de patients et d'autres sociétés savantes, a formulé une liste de recommandations pour l'ensemble des patients, des pharmaciens et des médecins (annexe III). Un tableau d'équivalence des Sartans (annexe IV) a été édité par l'ANSM afin d'aider les prescripteurs ainsi que les dispensateurs dans cette démarche de changement de traitement.

4) Place de la France sur le marché Européen

Depuis les années 90, la France se fixe pour objectif de devenir la première puissance productrice de médicaments d'Europe. Malgré sa puissance d'exportation reconnue au niveau mondial, la France se voit de plus en plus concurrencée par les autres pays membres dont l'Allemagne qui reste leader dans le domaine de la production au niveau Européen. L'Italie a également dépassé la France en termes de production car elle a fait vœux de réduction des dépenses publiques dans le domaine de la santé, réduisant ainsi le coût des médicaments. Le nombre d'exportation a été multiplié par 5 sur une période de 20 ans. En outre, seulement 33 médicaments sur les 404 médicaments commercialisés en Europe en 2020, sont produits en France contre 82 en Allemagne par exemple.

Un accord signé le 11 janvier 2016⁵ renforce la présence des industries au sein de notre territoire. Il stipule que les investissements qui ont eu lieu dans l'union européenne peuvent être comptabilisés dans la détermination du prix des médicaments. Cependant cette pratique permet seulement de stabiliser le prix sur une période de deux ans et cela ne suffit pas pour accroître l'attractivité en France. De ce fait, un nouvel accord a été signé le 5 mars 2021⁶ afin d'augmenter ce délai de 2 ans.

Un accord de reconnaissance mutuelle (ARM) signé en novembre 2017 entre l'Union Européenne et les États-Unis permet de rendre valable la conformité des bonnes pratiques de fabrications (BPF) Européennes pour les États-Unis, les rendant ainsi mutuelles. Cela évite un contrôle supplémentaire des BPF par les états américains et les autres pays importateurs et procure un gain de temps pour l'exportation des produits qui n'ont plus besoin d'attendre une seconde inspection. La certification américaine peut maintenant être octroyée par un inspecteur de l'union européenne. En d'autres termes, cet accord mutuel réduit le délai nécessaire pour obtenir de nouveaux produits pharmaceutiques et par conséquent réduire le temps potentiel pour certains médicaments susceptibles d'être en tension ou en rupture d'approvisionnement.

Plus de 271 sites industriels sont implantés en France afin de produire et fournir l'ensemble de notre territoire. Cependant, plus de 50% de la production sont réservés aux exportations.

⁵ Accord du comité économique des produits de santé (CEPS) (article 18)

⁶ Accord-cadre du CEPS signé le 5 mars 2021

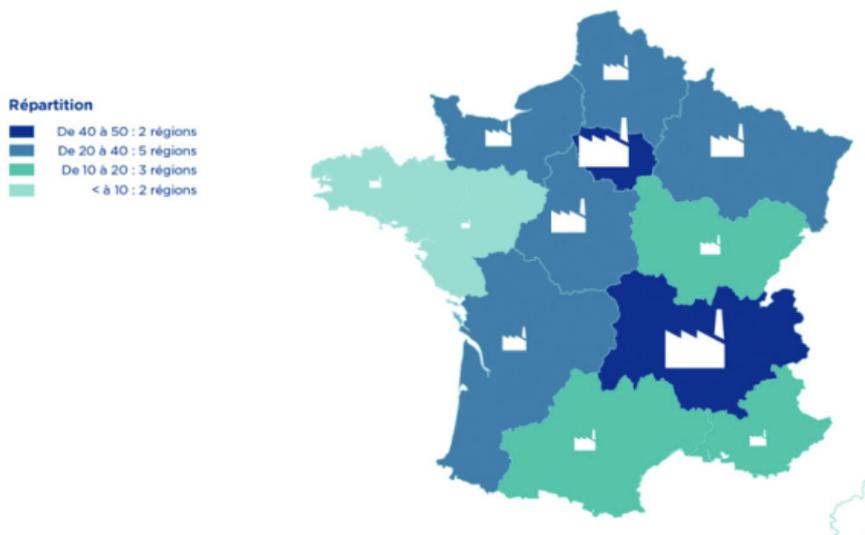


Figure n°5 : La répartition des sites de production pharmaceutique en France. Source : Leem

Les sites de production au sein du territoire présentent d'importantes disparités avec une répartition minimale en Bretagne et en Pays de la Loire comptant moins de 10 sites de production contre des régions comme l'Île de France et l'Auvergne Rhône-Alpes comptant plus de 40 sites. Ce manque de sites de production peut avoir pour conséquence un retard de livraison au sein des officines dans le cas de traitements commandés directement aux laboratoires.



Figure n°6 : La répartition des sites de bio production en France : AEC partner, cartographie de la bio production en France pour le Leem 2018

Sur ces 271 sites, 32 sont spécialisés dans les substances biologiques pour la santé humaine ou animale. À partir de 2018, c'est plus de 720 entreprises qui sont spécialisées en biotechnologie en France.

Le but premier est de développer toujours plus de thérapies innovantes afin d'en réduire les coûts de production qui peuvent être encore de nos jours extrêmement chers. La production de ces nouvelles thérapies s'inscrit donc dans un enjeu de compétitivité et d'indépendance sanitaire qui garantit un meilleur accès de ces traitements aux patients. En effet, malgré le progrès et les investissements déboursés dans la recherche, la France perd en compétitivité par rapport aux autres pays européens. La valorisation de la bio production est donc un enjeu capital pour se retrouver dans les premiers rangs du système de mondialisation de la santé.

Un contrat stratégique, signé le 4 février 2019⁷ va donner aux industries la faculté de réaliser un facteur 100 de gain de productivité d'ici une dizaine d'année, et ainsi augmenter l'accès aux traitements innovants. Un investissement de 500 millions d'euros sur 5 ans a été débloqué pour la création, notamment de start-up et de petite et moyenne entreprise (PME) en rapport avec la bio production mais également pour réimplanter des sites de fabrication en France.

⁷ Contrat signé à Bercy sur la stratégie de la filière « industries et technologies de santé »

II) Les causes des ruptures de stocks

Depuis plus de six ans, la multiplication du nombre de signalements de rupture auprès de l'ANSM ne cesse d'augmenter. Au cours de la période 2013-2019, un facteur 4 a été recensé avec un nombre de 1504 en 2019 contre seulement 404 en 2013. Cette augmentation est le résultat du décret de 2012⁸ obligeant le signalement direct pour les entreprises d'alerter l'ANSM de toute tension d'approvisionnement ou de toute rupture d'un médicament essentiel. En 2018, ce nombre de signalement a été augmenté de 62 % par rapport à l'année précédente.

La crise sanitaire n'a fait qu'accentuer le nombre de tensions d'approvisionnement sur des médicaments indispensables comme c'est le cas par exemple des curares et des hypnotiques qui ont vu leur demande augmenter de 2000% en seulement une quinzaine de jour fin mars 2020. Durant l'année 2020, l'ANSM a ainsi enregistré 2446 signalements de ruptures de stock et de risques de rupture au sein des pharmacies d'officines et des PUI. Soit une augmentation du nombre de signalement de 16,26% par rapport à l'année précédente. Cette forte augmentation est en corrélation directe de la demande de l'agence nationale de déclarer le plus rapidement possible le risque de rupture de médicament étant donné les difficultés d'approvisionnement liées à la crise sanitaire. De plus, les sanctions au manquement à cette dite règle ont été renforcées afin d'inciter les laboratoires à ne pas y déroger.

⁸ Décret du 28 septembre 2012 concernant le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

1) Les différents facteurs

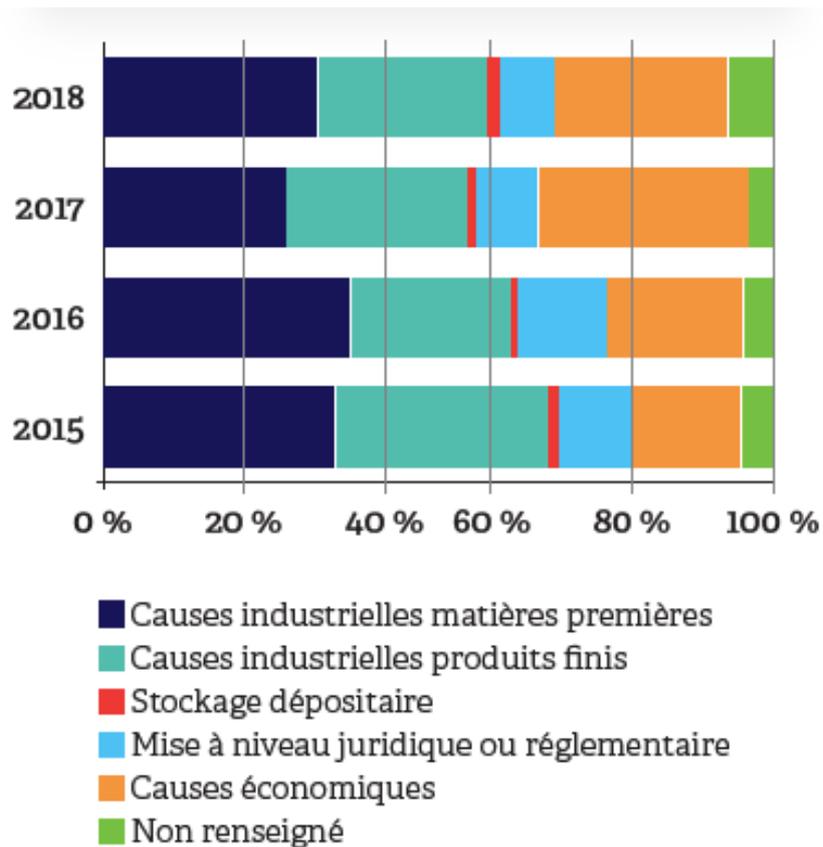


Figure n°7 : Graphique représentant les principales causes de rupture : l'étude Biot de l'ANSM

La principale origine reste une cause industrielle qui peut être un problème au stade de la fabrication des matières premières ou au cours de l'élaboration du produit fini. Puis vient la cause économique qui représente environ 20 % des signalements émis entre 2015 et 2018. Par ailleurs, les obligations contenues dans un niveau juridique ou réglementaire trop coûteux et/ou trop contraignant pour le fabricant favorisent ces ruptures que l'on retrouve également, mais cette fois sans lourde répercussion, au niveau du stockage chez les dépositaires. Et pour finir environ 4 % des causes de ruptures ne sont pas renseignées.

1.1) Manque de production

La France était la première puissance industrielle européenne productrice de médicament dans les années 2000. Par faute de moyen et de recherche, elle passe aujourd'hui à la 4^{ème} place. Cela peut être dû à une capacité de production insuffisante vis-à-vis de la demande qui reste croissante d'année en année. C'est en partie la conséquence d'un rayon d'exportation plus important notamment vers les pays asiatiques qui utilisent de plus en plus les médicaments européens pour se soigner.

Lors de la synthèse des principes actifs et des excipients, il peut y avoir une défaillance momentanée de la production de plusieurs origines comme une qualité insuffisante du produit, une fermeture de site suite à une inspection ou encore une insuffisance de production pour répondre à la demande comme c'est le cas pour les vaccins. Cela peut conduire à des pénuries complètes de substances actives qui induisent des ruptures de stocks en cascade de l'ensemble des médicaments constitués de cette substance.

Au niveau du centre de distribution de l'exploitant, on distingue parfois une distribution sélective qui peut impacter certaines localisations géographiques. Une défaillance au niveau du transport peut également nuire à la distribution attendue des médicaments.

Ce problème peut également venir de la dépendance de certains sites de production bien spécialisés qui nécessitent l'utilisation par exemple des produits biologiques qui ne sont pas fabriqués à partir de molécules chimiques mais à partir de cellules ou d'organismes vivants, comme les levures ou les bactéries. Certaines matières premières peuvent n'avoir qu'un seul et unique site de production à travers le monde. Un seul problème dans le maillon de la chaîne de fabrication du médicament peut conduire à une rupture de l'ensemble des médicaments constitués de cette matière première.

Prenons pour exemple récent la pommade Cicatryl® qui à la suite d'une rupture mondiale d'un de ses principes actifs, le guaïzuléne, a connu une rupture au sein des pharmacies d'officines pendant quelques mois. En effet, devant la tension d'approvisionnement, le laboratoire Pierre Fabre, a décidé de modifier sa formule de fabrication, avant la rupture complète des stocks. Conscient des délais d'obtention d'une nouvelle demande d'AMM suite au changement de formulation du médicament, qui pouvait durer plusieurs années avant d'être accordée, il a choisi de supprimer les parabens qui étaient des agents actifs anti-inflammatoires, afin que le Cicatryl® passe du statut de médicament à celui de dispositif médical (DM) ne nécessitant que quelques mois pour obtenir l'autorisation de mise

sur le marché (AMM). Une solution commerciale très intéressante mais qui de ce fait nuit sur la qualité du produit.

À l'hôpital de Toulouse, on a un seul fournisseur pour chaque médicament, car selon le code du marché public, on doit choisir le moins cher⁹. En Bretagne, le fournisseur Panpharma¹⁰, un leader Français en antibiothérapie injectable avec une palette de 22 antibiotiques, est le seul choisi pour livrer une dizaine d'antibiotiques, alors que ce sont les médicaments considérés comme les plus en pénurie. L'ensemble des matières premières comme la céfazoline, la pipéracilline et l'amoxicilline proviennent de Chine ou d'Inde. Ainsi, en 30 ans, 90 % de nos principes actifs ont été délocalisés en Asie. L'amoxicilline par exemple provient du géant pharmaceutique « UNITED LABORATORIES » en Mongolie intérieure qui fait des prix imbattables. Leur site mesure plus de 200 hectares, cela fait de l'usine l'une des plus importantes de Chine. Les matières premières qu'elle produit sont exportées dans plus de 20 pays dans le monde dont la France. Cela crée une dépendance au niveau mondial à l'origine de plus d'un tiers de nos pénuries. En 2021, l'explosion de l'usine a généré une pénurie mondiale pendant un an. Le seul fournisseur européen qui produisait encore la pénicilline n'a malheureusement pas pu subvenir aux besoins planétaires.

1.2) La délocalisation des sites de production

La délocalisation des chaînes de production est en tête des causes de ruptures de stock. Les usines s'implantent sur d'autres territoires ,comme la Chine ou l'Inde, pour leur main-d'œuvre plus abordable ainsi que des contraintes environnementales moins draconiennes que dans les pays européens. De ce fait, le nombre d'usines en Europe sont de moins en moins nombreuses. De plus, une unique usine peut fournir plusieurs laboratoires donc engendrer la défaillance d'approvisionnement d'un ensemble de médicaments d'une même famille et créer un véritable problème de santé publique.

La production des matières premières est également délocalisée dans les mêmes pays que cités précédemment. Ces usines qui ont parfois le monopole sur une matière première n'hésitent pas à pratiquer la loi de l'offre et de la demande dès que ces dernières se raréfient, ce qui peut ainsi engendrer une pénurie. D'après une étude de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS), il y

⁹ Lien permettant de visualiser l'ensemble des marchés publics de l'hôpital de Toulouse en 2016 : <https://www.chu-toulouse.fr/-fournisseurs->

¹⁰ <https://www.panpharma.eu/fr/>

aurait plus de 70% des principes actifs en volume qui seraient fabriqués en dehors des frontières de l'Union Européenne. Ce chiffre n'était que de 20 % il y a 30 ans. L'extraction des matières premières engendre une diminution des réserves qui oblige à trouver d'autres sites d'extractions.

Actuellement, un nombre très faible d'usines de fabrication sont en activité en Europe. Courant 2022, la relocalisation de sites de production deviendra un enjeu vital pour maintenir une sûreté dans le système de santé Français et Européen. L'attractivité sera améliorée via des aides fiscales et financières. L'étude de la mise en place d'établissements pharmaceutiques publics européens est également en discussion.

1.3) Une demande hospitalière trop importante

Parfois, les hôpitaux peuvent demander, suite à une maladie épidémique majeure et transitoire, une importante quantité de médicaments sur un laps de temps réduit. Cette demande inopinée provoque des tensions d'approvisionnement due à une incapacité des fabricants à répondre spontanément à la forte demande.

Prenons l'exemple de la demande excessive de Curare et de produits anesthésiants durant la première vague endémique de la Covid-19 de mars 2020. Le curare, un médicament indispensable lors des périodes de crises du Covid-19, qui par sa demande exponentielle, a déclenché une tension d'approvisionnement. Pour pallier ce manque, l'hôpital de Lille a fabriqué son propre curare alors que les pharmaciens de cet hôpital n'avaient pas fabriqué de médicaments depuis plus de 30 ans. Normalement seuls les industriels peuvent produire du curare, mais, suite à la pandémie mondiale, l'hôpital a obtenu un accord exceptionnel de fabrication en période d'alerte sanitaire. Ainsi avec une production journalière de 5 000 ampoules¹¹, ils ont réussi à maintenir un stock de 3 semaines.

¹¹ En période de crise, un patient a besoin de 3 à 4 ampoules de Curare par semaine.

1.4) Une exigence juridique trop importante

Les exigences réglementaires et législatives européennes freinent la rentrée des matières premières en France, qui peuvent aller jusqu'à déclarer la non-conformité d'un produit ne répondant pas aux nombreuses normes obligatoires. Ainsi, le manque d'harmonisation des normes environnementales entre les usines étrangères et les usines européennes sont à l'origine de blocages des chaînes de production. Ces exigences se répercutent sur le coût de production des médicaments.

Des délais d'enregistrements réglementaires auprès de l'AMM sont à respecter pour faire entrer un nouveau produit sur le marché. Des lignes directrices des BPF et notamment l'annexe 15, reste trop pointilleuse au niveau de la qualification et la validation des produits finis sur de petites productions de médicaments. On est confronté à des normes non adaptées sur un point de vue quantitatif. Ainsi, l'académie nationale de pharmacie travaille sur un système permettant de dialoguer avec les industriels afin de trouver une flexibilité adéquate et réglementaire prenant en compte l'individualité de chaque produit fini.

1.5) Un enjeu économique

En France, on assiste à une augmentation sans précédent du chiffre d'affaires des produits innovants qui vont souvent de pair avec des prix élevés. Certains de ces traitements peuvent dépasser le million d'euros par patient¹². Aussi, pour répondre à la question de la capacité des systèmes de santé à prendre en charge ces produits, une diminution des prix est appliquée sur les produits anciens, déjà peu cher, afin de ne pas mettre en péril les comptes de l'Assurance maladie.

Cependant certains produits anciens restent la base de nombreuses thérapies anti-infectieuses ou anti-cancéreuse. Il y a donc un véritable conflit d'intérêt avec d'une part, une baisse des coûts de production des médicaments anciens et d'autre part, l'augmentation du coût de production des nouveaux médicaments et plus particulièrement les produits injectables. Ce qui peut déboucher sur une diminution voire un arrêt de production des médicaments anciens dont le profit n'est plus assez avantageux pour les industriels.

¹² Par exemple, le Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), approuvé en 2019 par la FDA qui est un médicament de thérapie génique développé par Novartis prescrit dans le traitement de l'amyotrophie spinale.

Des distributions de médicaments parallèles voient ainsi le jour. Les pays exportateurs à bas prix, dont la France, préfèrent vendre leurs médicaments à des pays ayant des prix de revente plus élevés et par conséquent une marge plus avantageuse notamment lors de tensions d'approvisionnement non encore diagnostiquées. D'autres médicaments ne sont plus fabriqués en France mais continuent d'être produits dans d'autres pays, à des coûts très élevés, obligeant la France à racheter ces médicaments pour répondre à la demande des patients. Ainsi, le manque d'attractivité économique de la France fait que le pays n'est pas prioritaire lors de l'émergence de tensions d'approvisionnement.

Si le produit n'est plus assez rentable, le laboratoire peut décider de l'arrêt de sa commercialisation en informant les autorités compétentes. Le laboratoire peut également décider de l'arrêt de production d'un produit dès lors que son exclusivité s'estompe et que son brevet tombe dans le domaine du public.

La rationalisation des coûts de production pour gagner en compétitivité n'est pas sans incidence pour les laboratoires pharmaceutiques qui voient leurs brevets tomber dans le domaine public, avec pour conséquence une perte de part de marché. L'attente sociétale de prix faibles obère la rentabilité au point de remettre en cause le maintien de la chaîne de production. De nombreux médicaments voient leur coût de production augmenter, notamment en raison des nombreuses normes ajoutées depuis plus de 15 ans. Le prix de revient industriel (PRI) est fortement impacté et mène parfois les industriels à stopper leur production.

Le laboratoire SANOFI est le spécialiste dans l'arrêt de fabrication de certaines spécialités par manque de profits. Le vaccin du BCG peut être administré par voie intra vésicale pour soigner le cancer de la vessie. Il s'agit du meilleur traitement connu à ce jour pour éviter les récurrences du cancer. Or, le vaccin a connu en 2012 une tension d'approvisionnement puis une rupture de stock dû au manque de matières premières. Cela a montré sur l'ensemble des malades qui n'ont pu être traité, 30% de récurrences et d'ablation de la vessie au cours de la période. Le seul producteur en France était SANOFI. Ils ont décidé d'arrêter la production pour manque de profits alors même que le Ministère de la Santé leur a proposé une augmentation de plus de 170%. Le flacon est passé de 57 € à plus de 155 € mais cela n'a pas suffi pour qu'ils continuent leur production. Selon eux, il était impossible de garantir une stabilité d'approvisionnement.

Durant plusieurs années, SANOFI a abandonné de nombreux postes thérapeutiques comme les médicaments cardiovasculaires, anti-infectieux, contre le diabète ou neurologique (comme les

médicaments contre la maladie de Parkinson ou l'Alzheimer) pour ne se focaliser que sur des médicaments générant le plus de profits. Malheureusement la loi de l'argent ne va pas dans le sens de l'intérêt sanitaire. L'État ne peut rien faire face à ce problème puisque les laboratoires ont un statut privé et ils sont en droit de décider quels médicaments ils souhaitent produire. Prochainement, un audit pourrait avoir lieu afin de discuter de ce problème de coût et le prix des médicaments anciens sans alternatives et indispensables pourrait être revu à la hausse.

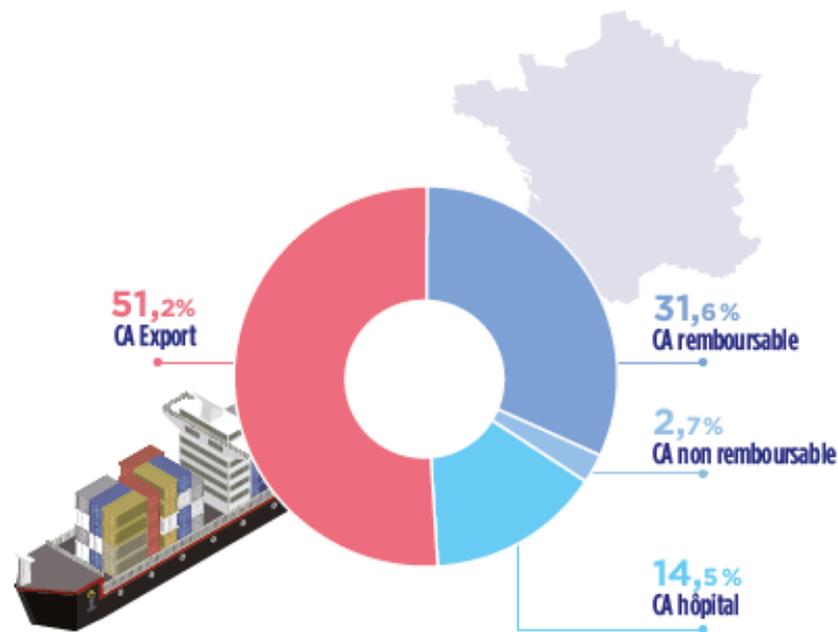


Figure n°8 : Décomposition du chiffre d'affaires de la France en 2020 : source : leem

En France, 51,2% de notre production est réservée à l'exportation qui ne cesse d'augmenter d'année en année avec une croissance de 5,3% en 2020 d'après les chiffres de LEEM dont 62% sont réservés aux territoires Européens.

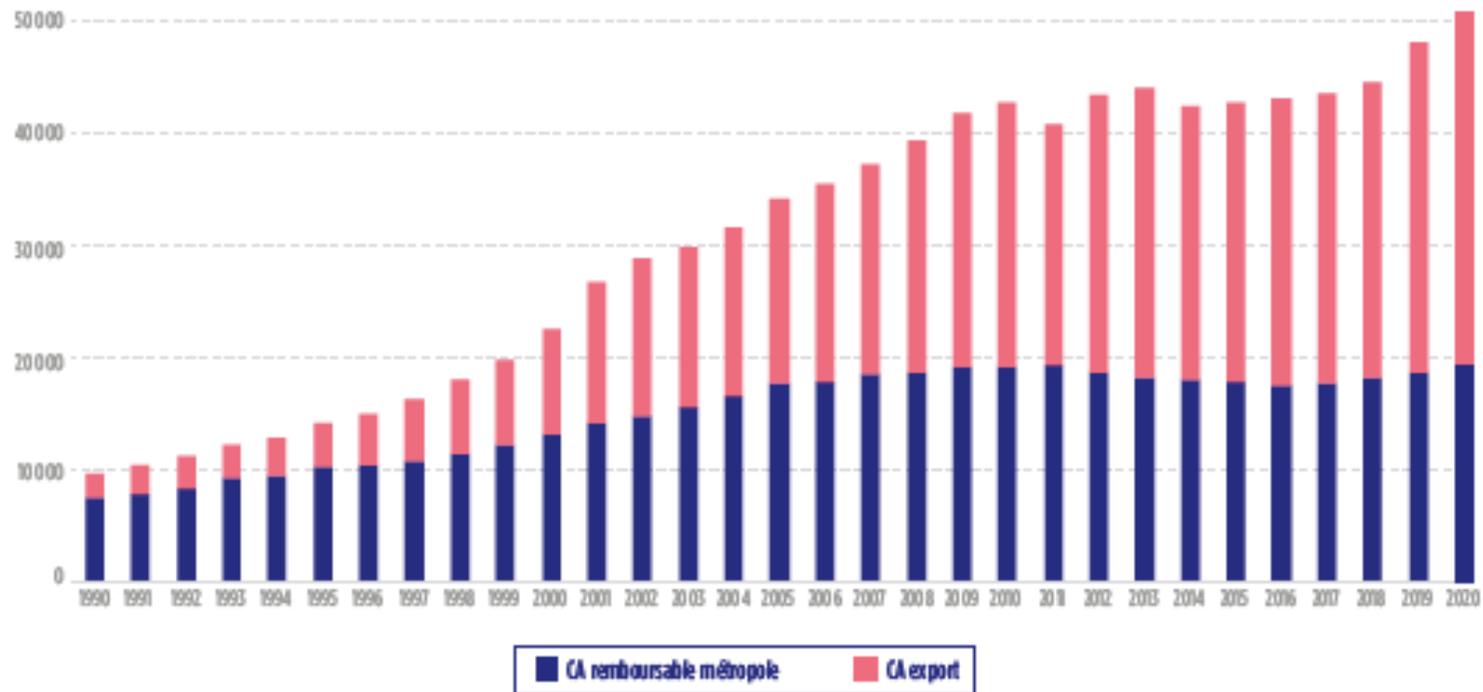


Figure n°9 : Évolution du chiffre d'affaires du marché du médicament : Source : Leem, d'après Gers et statistiques douanières

Dans le monde, la fabrication de médicaments est confiée à près de 3 000 acteurs différents comme Teva, Matrix, Sanofi, Sandoz ou Cambrex. Ce qui est à l'origine de difficultés de coordination et de prix de production pouvant être très variables. En France seulement une soixantaine de sites de production en principes actifs sont implantés sur l'ensemble du territoire. Nous voyons sur le graphique que le chiffre d'affaires engendré par l'exportation ne cesse d'augmenter. Cela a pour conséquence de diminuer la vente des médicaments sur le territoire Français.

1.6) La sérialisation

Mise en place en 2019 par France MVO (France Medecines Verification Organisation)¹³, la sérialisation consiste à attribuer un numéro unique à chaque médicament afin d'empêcher les problèmes de falsification. L'objectif est d'accélérer, de simplifier et d'automatiser l'enregistrement des médicaments, d'augmenter la confidentialité des transactions et d'authentifier l'ensemble des officines via leur code de carte professionnelle de santé (CPS).

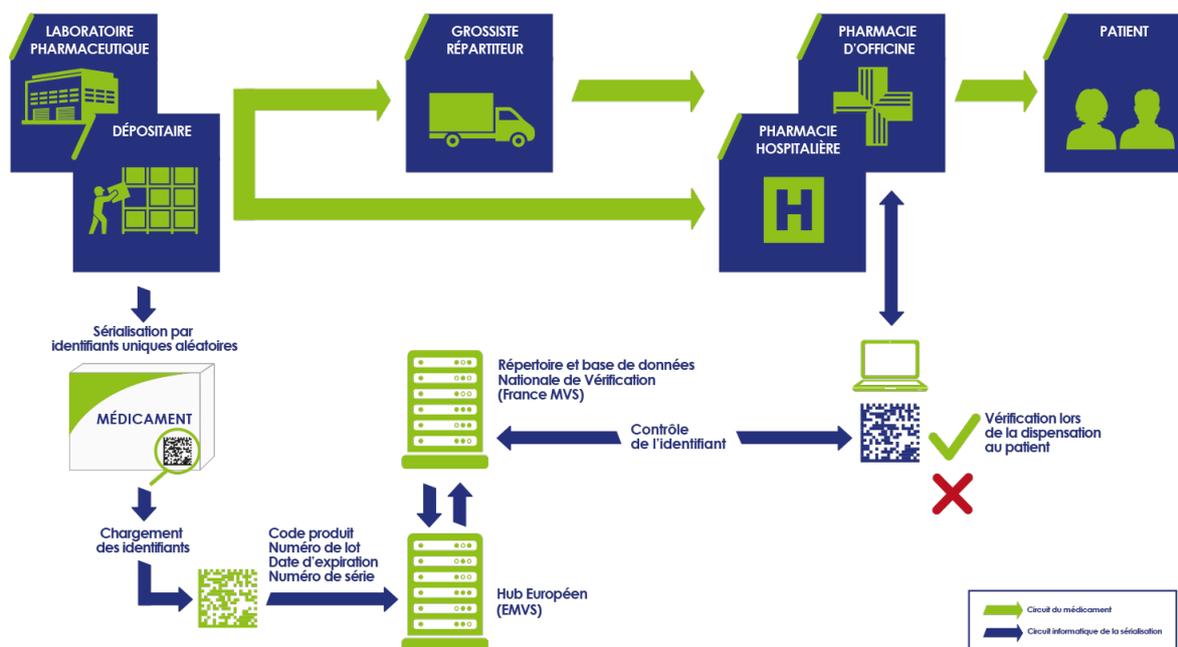


Figure n °10 : Circuit informatique de la sérialisation : Source : France MVO

Ce projet va avoir un coût non négligeable sur le processus de fabrication des médicaments qui va se répercuter sur le prix des médicaments. Ce projet coûte en moyenne 10 millions d'euros pour une entreprise ayant un chiffre d'affaires de 130 millions d'euros selon l'académie de pharmacie. Il ne faut pas oublier le coût de l'abonnement annuel au service informatique proposé par l'ordre des pharmaciens se moyennant à hauteur de 44 euros HT par an.¹⁴

La sérialisation aura également un impact sur les pénuries car elle sera la conséquence d'un ralentissement de la cadence de production des médicaments.

¹³ Il s'agit de l'organisme national chargé de la gouvernance de la sérialisation sur le territoire Français.

¹⁴ Il existe cependant certains éditeurs de logiciel pharmaceutique comme Winpharma qui propose ce service gratuitement sans frais supplémentaires.

1.7) Une non-conformité de la qualité

On observe une exigence drastique de la qualité qui se traduit par une demande grandissante des contrôles qualité au sein des chaînes de production. Cela peut aller du contrôle des phases d'essais cliniques à un risque de pollution d'un produit par des microparticules au niveau de l'emballage et ainsi déclencher des ruptures de stocks de plusieurs mois. Une constante augmentation des normes de fabrication, réglementaires et environnementales depuis des décennies font que le brevet d'un médicament devient un véritable challenge pour qu'il voie le jour. En 20 ans, les bonnes pratiques de fabrications (BPF) ont explosé (de 50 à 300 pages).

Afin de garantir un système fiable et reproductible de la qualité du produit, chaque entreprise est dans l'obligation d'être en possession d'un système qualité pharmaceutique. Il doit intégrer les BPF et la gestion du risque qualité avec notamment :

- les protocoles de contrôles,
- la responsabilité de chaque employé,
- le suivi du fournisseur et de la livraison du produit fini,
- la garantie du contrôle des produits en dehors de l'industrie,
- les résultats de la libération des lots,
- l'ensemble des contrôles des produits intermédiaires ou des produits finis,
- le rapport sur la mise en place de l'amélioration du produit en fonction des découvertes scientifiques actualisées et des réglementations à respecter après d'éventuels changements,
- les analyses détaillées des éventuels problèmes pouvant être rencontrés,
- le protocole permettant de respecter l'intégrité du médicament lors de son stockage et de sa distribution,
- le système d'auto-inspection permettant de s'évaluer sur la mise en pratique de l'ensemble des réglementations.

Ce système qualité doit être constitué d'un dossier complet et gouverné par un personnel qualifié et compétant. Le personnel devra connaître le médicament durant l'ensemble de son cycle de vie et maîtriser les protocoles de contrôles.

Nous assistons également à des problèmes de conformités des produits anciens ayant une AMM nationale qui ne correspond plus aux normes mondiales des produits exportés et commercialisés à travers le monde. Tout changement en post AMM peut ainsi prendre jusqu'à 5 ans pour avoir une validation de commercialisation.

De plus, chaque pays a le droit de réclamer ses propres réglementations tout en augmentant le nombre de contrôles. Les inspections sont de plus en plus nombreuses avec toujours plus de normes. Cette réglementation administrative qui est un véritable frein dans la chaîne de production du médicament est à l'origine de nombreuses pénuries.

De nombreux médicaments comme par exemple les anticancéreux et antiinfectieux injectables voient leur coûts de productions s'envoler à cause des exigences de BPF qui ne cessent d'augmenter. Cependant, pour écarter la mise en danger de la santé des patients, tout médicament indispensable, remettra en cause, le non-respect des bonnes pratiques de fabrication qui devront être réévaluées afin de permettre, quoi qu'il en coûte, la libération des lots. L'évaluation pourra être atténuée et le risque toléré au vu du bienfait dispensé à la population. Toutefois, le site de production restera non conforme au BPF et des mesures correctives devront être appliquées dans les plus brefs délais.

1.8) La balance bénéfique/risque

Un médicament peut également être retiré du marché ou suspendu dès la survenue d'effets indésirables trop importants. Nous pouvons prendre comme exemple le célèbre cas du Thalidomide, un puissant agent tératogène ayant engendré de nombreuses malformations congénitales pouvant être létales pour les enfants dont les mères étaient traitées par ce médicament. Ce scandale sanitaire a abouti à son retrait du marché et à une réévaluation.

Actuellement, le Thalidomide est de nouveau sur le marché pour être utilisé dans le traitement de certains cancers, d'aphtoses sévères, de lupus érythémateux, d'érythèmes noueux lépreux et de maladie de Crohn sévère, tout en étant interdit de prescription pour les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Une balance bénéfique/risque réévaluée par l'ANSM et jugée défavorable pour la santé du patient peut également mener à un arrêt de commercialisation d'un médicament. L'AMM du médicament est alors supprimée, le médicament est retiré du marché et un éventuel rappel de lots peut être prononcé pour éviter le risque potentiellement grave du médicament sur la santé des patients. Cela a par exemple été le cas pour le médiateur[®], un médicament utilisé dans le traitement du diabète de type 2, qui s'est révélé être largement détourné pour ces vertus amaigrissantes. Ce dernier a été retiré du marché en 2009 suite à des survenues d'effets indésirables graves comme de l'hypertension artérielle pulmonaire ou des valvulopathies.

1.9) Le short liner

En France, dans la grande majorité des cas, un grossiste-répartiteur se voit attribuer le nom de « full liner » car il lui est possible de proposer une gamme complète de médicament en respectant ses obligations de service public. Les grossistes-répartiteurs sont en effet soumis à certaines obligations de services publics, ils doivent notamment approvisionner en priorité le service français. Selon l'article L 5124-17-2 du CSP « *Les grossistes-répartiteurs sont tenus de respecter sur leur territoire de répartition leurs obligations de service public (...) Ils assurent l'approvisionnement continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients sur leur territoire de répartition* ».

Dès lors que ces obligations sont respectées, le grossiste pourra vendre ces produits à l'extérieur du territoire national mais il ne pourra cependant pas vendre les médicaments d'intérêts thérapeutiques majeurs (MITM) en dehors de son territoire national. Cependant, le faible prix des médicaments en France, comparé à nos voisins européens, mène nos grossistes répartiteurs à revendre leurs médicaments en dehors du territoire français sans respecter leurs obligations légales, comme par exemple de disposer d'un stock suffisant de médicaments pour l'ensemble du territoire français.

Ce non-respect fait d'eux des « short liner ». Sous cet anglicisme se cache une pratique, irrespectueuse du droit, de certains grossistes répartiteurs. Cela représente plus de 5% du marché dans le domaine de la répartition. Outre le problème de rupture d'approvisionnement sur notre territoire, cette démarche peut favoriser l'entrée de médicaments falsifiés au sein de la chaîne de distribution ainsi qu'une difficulté de traçabilité plus importante des médicaments. Cela engendre une augmentation du nombre de trafics.

Ainsi, afin de lutter contre ce marché parallèle et illégal du médicament l'ANSM et l'agence régionale de santé (ARS) se voient dans l'obligation de renforcer la vigilance sur l'inspection des dossiers de demande d'ouverture d'un grossiste ainsi qu'une augmentation du nombre de contrôles directement sur le site après ouverture. Au cours de ces inspections seront vérifiés et évalués les niveaux légaux de gestion de la distribution des stocks de médicaments ainsi que l'exactitude des engagements menés par le pharmacien responsable du secteur. Un non respect de ses engagements peut conduire à une lourde amende voire à un arrêt temporaire ou définitif du lieu d'exercice. En 2018, un montant de 480 500 d'amendes a été prononcé à l'encontre de « short -liners ».

1.10) Pénurie artificielle de médicament

Selon les contrôles de l'ARS, le fabricant ASPEN, un laboratoire sud-africain spécialisé dans les médicaments anticancéreux, a bloqué des lots qui n'étaient pas défectueux, dans l'unique but de créer une pénurie artificielle afin de vendre ses produits aux plus offrants. La pénurie de l'Alkéran®(melphalan) qui a causé la mort de nombreux patients, a déclenché une enquête (annexe V) menée pendant plus de 4 ans pour lutter contre le chantage créé par la firme ASPEN dans plus de 25 pays Européens. L'approche était d'obliger à acheter le produit au prix demandé sous peine de le retirer des produits remboursés ou de ne plus les livrer. Dans un communiqué, l'ARS a relevé la phrase suivante « *Les prix doivent être augmentés (...) c'est à prendre ou à laisser. Il n'y a pas d'alternative. Si les Ministères de la Santé, dans chaque pays, n'acceptent pas les nouveaux prix, on retire les médicaments de la liste des produits remboursables ou on arrête de les approvisionner. Aucune négociation possible* ».

L'autorité de la concurrence a été alertée de l'affaire qui révélait des augmentations de prix pouvant aller de 300 à plus de 1500 % pour certains traitements. Officiellement le laboratoire met en avant un manque de rentabilité de ses produits et invoque un problème de production. Sous ce prétexte, ASPEN a mis en place des quotas d'allocations des stocks pour chaque pays afin de rationner les anticancéreux. En 2014, les stocks italiens touchés par une grave pénurie, les ont contraints à signer un accord d'augmentation de prix. Cette signature, a mis fin à l'allocation de stock et fait disparaître la pénurie. Cela met en avant le principe de pénurie artificielle. En mars 2021, la commission Européenne a imposé à ASPEN une réduction de 73% des prix de ces anticancéreux (annexe VI). En Italie le laboratoire a écopé d'une amende de cinq millions d'euros. En France, il n'y a pas eu d'enquête ni d'amende mais ASPEN a été dans l'obligation de baisser ses prix.

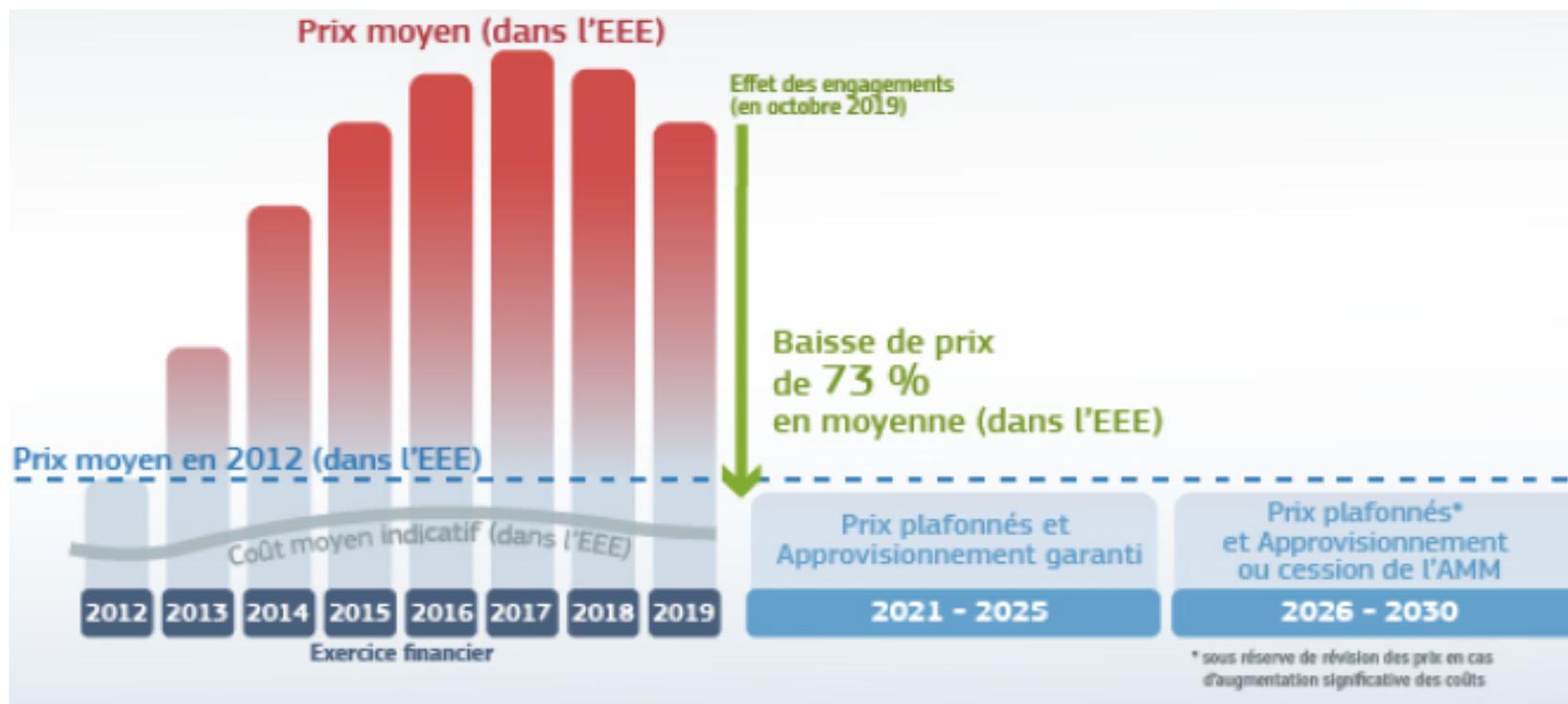


Figure n°11 : Réduction de prix des médicaments du laboratoire ASPEN présenté à la commission européenne suite à l'accord de mars 2021

Cet accord s'applique rétroactivement à la date du 1^{er} octobre 2019, date à laquelle Aspen est entré dans la commission.

6 médicaments anticancéreux (Alkeran[®]cp et Alkeran[®] IV, Purinethol[®], Leukeran[®], Lanvis[®], Myleran[®]) voient leur prix diminuer en moyenne de 73% pour l'ensemble des pays appartenant à l'espace économique européen (EEE) pour une durée minimale de 10 ans. Les prix nets sont ainsi repassés en dessous des prix de 2012. Aspen est dans l'obligation d'approvisionner les pays membres jusqu'en 2025. Passé ce délai, Aspen aura aussi la possibilité de renégocier les prix seulement si le coût de fabrication augmente ou d'arrêter la vente de ces produits en prévenant les autorités compétentes 18 mois à l'avance et en cédant leurs AMMs aux tiers entreprises intéressées.

III) Conséquences des ruptures de stocks et outils pour y remédier

1) Conséquence pour le patient

Plus de 30 % des français sous traitement médicamenteux au long court ont déjà été confrontés une à plusieurs fois sur une période de 6 mois à la survenue d'une rupture médicamenteuse. Ces ruptures peuvent avoir de multiples conséquences sur le patient pouvant aller d'un inconfort à une perte de chance de guérir de sa maladie. Cela dépend notamment du caractère indispensable du traitement sur la guérison de la maladie. Les caractéristiques propres du patient comme par exemple les autres traitements associés ou son phénotype d'élimination peuvent également impacter l'importance du médicament manquant.

Pour pallier ce manque, les professionnels de santé devront avoir recours à l'utilisation d'autres médicaments ou de nouveaux protocoles pouvant ne pas être aussi efficaces que le traitement précédant et cela peut également conduire à l'arrêt d'une thérapeutique efficace. L'application de nouveaux protocoles peuvent être la résultante de sources d'erreurs à la fois pour le patient et pour le soignant.

Nous pouvons prendre pour exemple le cas de la rupture de la phényléphrine en 2017 qui a provoqué une augmentation de mortalité de plus de 35% durant cette période. Il s'agit d'un médicament vasoconstricteur utilisé pour lutter contre les hypotensions pendant l'anesthésie générale, ou en cas de lypothymie.

Les médecins pourront avoir recours à des méthodes médicales non approuvées ou n'ayant pas fait leur preuve dans le domaine médical ou trouver des alternatives thérapeutiques plus ou moins efficaces ou plus ou moins toxiques.

1.1) Les contrefaçons

La pénurie de certain médicament peut mener le patient à rechercher son traitement sur des sites internet fiables en apparence, ou passer par le darknet¹⁵ s'il s'agit principalement de manque de substance psychoactive par exemple. En 2020, l'OMS a estimé au niveau mondial, qu'un médicament sur dix est falsifié. On estime également qu'une personne a une chance sur deux de tomber sur un médicament falsifié s'il achète un médicament en ligne. Ce marché parallèle du médicament rapporte 10 à 25 fois plus que le marché de la drogue. La falsification peut toucher toutes les classes de médicaments, en passant par les vaccins, les analgésiques, les médicaments anticancéreux, de l'hypertension, des antipaludiques ou tout autre médicament d'intérêt thérapeutique majeur étant souvent en tension d'approvisionnement.

Ainsi les escrocs du médicament jouent sur la peur des patients afin de faire fructifier leur business. Une rupture sur le territoire français peut mener à détourner des produits étrangers pouvant être étiquetés en langues étrangères ou ayant des concentrations différentes de celle que nous utilisons. Cela peut être la conséquence de sources d'erreurs plus ou moins mortelles.

2) Les outils pour remédier aux ruptures

Depuis plus de 10 ans différents outils ont été mis en place afin de prévenir et limiter le risque de rupture ou dans le cas contraire de garantir une alternative thérapeutique. C'est le cas par exemple d'obligations de stocks de sécurité pour les MITM, ou de l'obligation d'approvisionnement par les industriels, d'alternatives en cas de pénuries tout en augmentant les sanctions en cas de non-respect de ces règles. Une augmentation des prix des produits en rupture pour inciter la relance du commerce ou une relaxe des lois en termes de sécurité pourraient également être bénéfique pour relancer la production des médicaments au niveau européen.

¹⁵ Darknet : Partie du réseau internet étant accessible par des logiciels permettant d'anonymiser l'ensemble des recherches.

2.1) Le dossier pharmaceutique (DP) rupture

Le DP rupture est lancé en 2013 par l'ordre des pharmaciens afin d'améliorer la gestion des ruptures d'approvisionnement. Il n'existe aucun équivalent dans les autres pays. Ce dispositif permet d'apporter une certaine fluidité dans l'information, la communication et dans le signalement des tensions d'approvisionnement. Il a pour principal but d'accélérer l'information sur les tensions d'approvisionnement ou les ruptures de stocks. Tous les pharmaciens connectés à ce dispositif peuvent ainsi visualiser les informations concernant les ruptures de certains médicaments et enrichir ce DP des éventuelles ruptures qu'ils constatent au quotidien afin d'en informer le plus rapidement possible les laboratoires exploitants concernés.

Chaque rupture est visualisable sur le site de l'ordre des pharmaciens (annexe VII et VIII). Ainsi, les professionnels et les patients sont informés en temps réel des traitements susceptibles de connaître une rupture et ainsi envisager une solution rapide en accord avec le médecin traitant afin de ne pas stopper le traitement. Ce dispositif, pour qu'il soit le plus fiable possible devrait prochainement être élargi à l'ensemble des maillons de la chaîne de distribution du médicament. Cela inclus bien entendu, les fabricants, les exploitants, les distributeurs et les dispensateurs. Enfin, les contrôles des distributeurs en gros, notamment des « short liners », seront renforcés dans le cadre des inspections menées par l'ANSM et les ARS.

Ce dispositif permet d'accéder au risque de la prise d'un autre médicament par le seul dévou du patient sans en informer les professionnels de santé et pouvant engendrer de lourdes conséquences sur sa santé. On appelle cela la « iatrogénie rupture ».

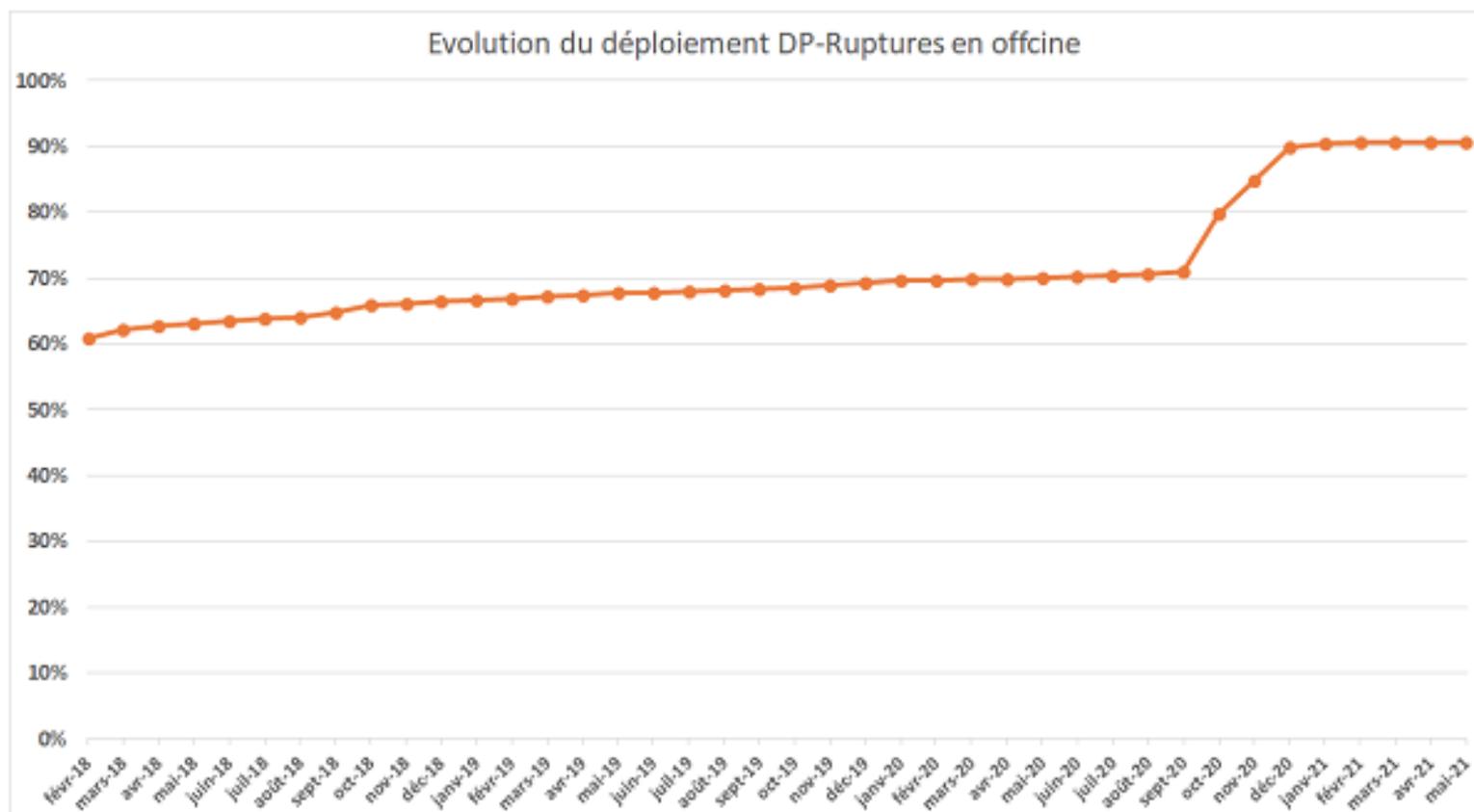


Figure n°12 : Courbe montrant l'évolution du déploiement DP- rupture en officine de février 2018 à mai 2021

Cette courbe met en évidence l'efficacité du DP rupture lors de la crise sanitaire. Les industriels, à la demande de l'ANSM, devaient faire des alertes le plus rapidement possible des éventuelles ruptures pouvant se produire durant la crise. D'où une progression de l'utilisation du dispositif de 20% de septembre 2020 à janvier 2021.

DP-RUPTURES : COMMENT ÇA MARCHE ?

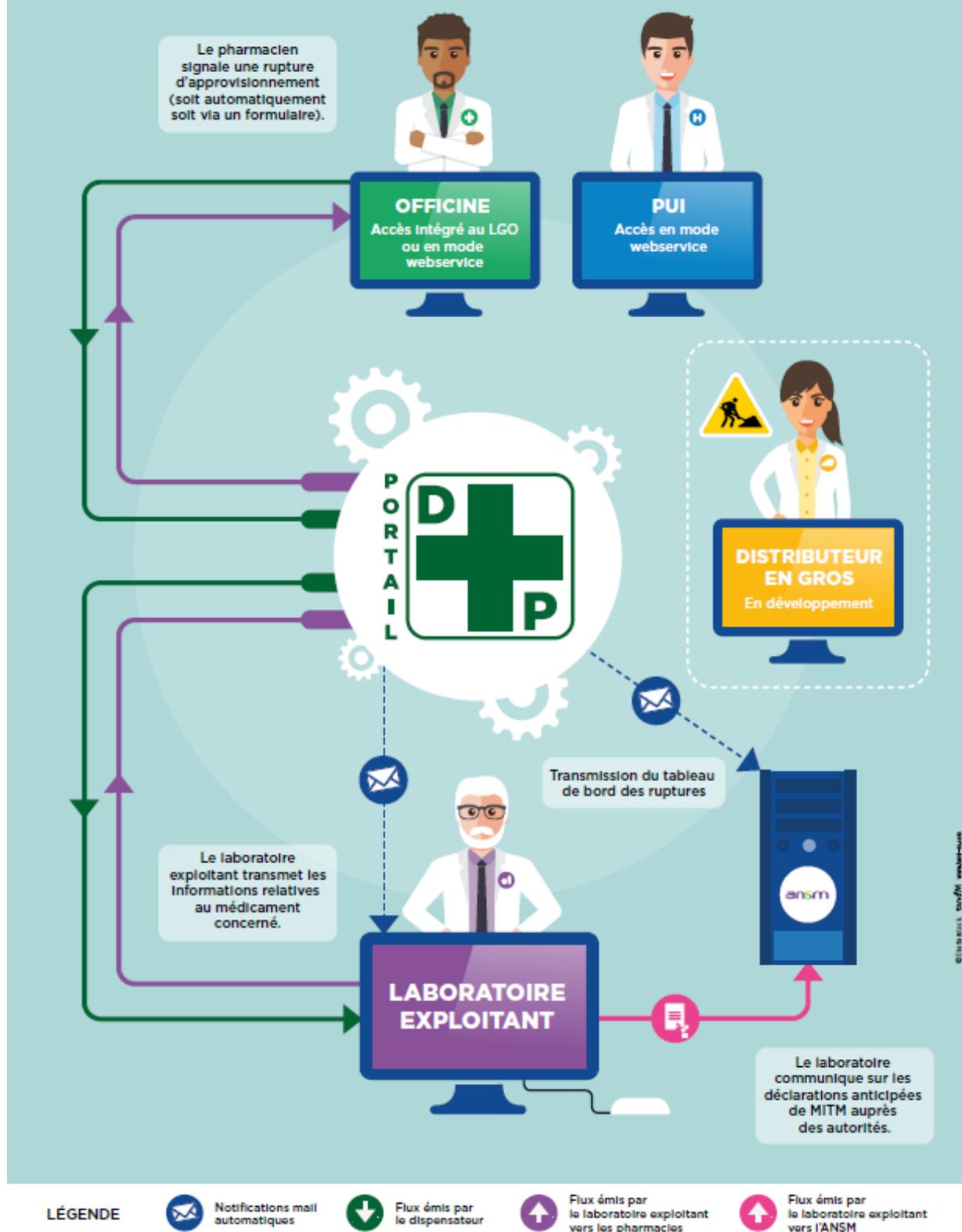


Figure n° 13 : Schéma récapitulatif du fonctionnement du DP rupture

2.2) La stratégie d'accélération de la bio-production

Depuis plus de 10 ans, la France a laissé de côté le monde de la bio-production provoquant ainsi une défaillance économique nationale. Pourtant, les biotechnologies peuvent être la porte d'entrée des traitements de demain en donnant naissance à des médicaments impossibles à produire par synthèse chimique de par leur complexité de fabrication. En effet, les médicaments biologiques sont issus de composants vivants (**annexe IX**). Cela implique, l'application de normes supplémentaires pour répondre aux exigences réglementaires de la qualité et de la sécurité du produit fini.

D'où l'accélération du programme de « biothérapies et production de médicaments de thérapies innovantes » visant à rattraper ce retard et offrir à la France la possibilité de devenir la 1^{ère} puissance Européenne en termes de production de bio-médicaments.

Ce programme se décompose en 4 grands axes principaux :

- AXE 1 : Garantir une pérennité de l'excellence des recherches françaises sur les bio-médicaments,
- AXE 2 : Permettre une meilleure implantation des bio-médicaments sur le marché français,
- AXE 3 : Axer nos investissements sur le développement de nouvelles technologies dans le secteur du bio-médicament,
- AXE 4 : Mobiliser l'ensemble des acteurs de la santé afin de garantir un accès de qualité des nouvelles thérapies innovantes aux patients.

L'utilisation du vivant donne ainsi naissance à des médicaments viables et assimilables par notre organisme en diminuant les effets néfastes que les médicaments synthétiques pouvaient développer sur notre corps. L'Académie Nationale de Pharmacie considère que les biotechnologies pourraient aider à limiter la pénurie de substances actives essentielles. L'utilisation de la bio-production pourrait limiter la pénurie des substances actives difficiles d'accès et ainsi permettre à la France d'obtenir une indépendance sur son stock de matières premières.

2.3) Comment déclarer une rupture pour un industriel ?

Depuis le 3 mai 2021 toute anticipation de rupture ou de risque de rupture par un industriel d'un MITM doit être déclarée sur la plateforme TRUSTMED disponible sur le site de l'ANSM (**annexe X XI et XII**). Ce dispositif est exclusivement réservé aux industriels. Pour accéder à la gestion des ruptures de stocks, l'application TRUSTMED doit être téléchargée sur un smartphone et être validée par un pharmacien responsable. Ce pharmacien ne pourra avoir les codes d'accès qu'en se rapprochant d'un contact de l'ANSM.

2.4) Le remplacement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

Est dit, Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur (MITM) tout médicament ou classe de médicament dont une interruption de traitement pourrait mettre en jeu le pronostic vital du patient ou que cet arrêt puisse engendrer une perte de chance importante dans le processus de guérison.

Le pharmacien d'officine peut remplacer un médicament en rupture par un autre médicament ayant la plus forte équivalence sans faire appel au prescripteur et sur recommandation de l'ANSM lorsque ce dernier est un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Ainsi, lorsqu'un MITM est en rupture, l'ANSM envoie rapidement un communiqué à l'ensemble des pharmaciens pour que ces derniers aient l'autorisation de substituer le MITM par un autre médicament entrant dans les mêmes recommandations (annexe XIII et XIV).

Cela a notamment été le cas en 2019 pour les stylos d'adrénaline injectable Emerade® (épinéphrine) qui après commercialisation ont été en arrêt de fabrication pendant plusieurs mois pour un défaut du stylo rendant impossible l'injection. Ainsi, l'ANSM a autorisé, à titre exceptionnel et temporaire, de substituer ce dit médicament par les spécialités Anapen®, Epipen® ou Jext® aux patients ayant reçu une prescription d'Emerade®. Bien que cela se fasse par le pharmacien d'officine sans l'accord du médecin, ce dernier sera tout de même informé du changement.

Sur le site de l'ANSM, la rubrique « disponibilité des produits de santé » regroupe sur une liste mise à jour régulièrement tous les MITM faisant l'objet de difficultés d'approvisionnement et dont nous ne sommes pas en mesure de trouver des alternatives pour les remplacer. Cette liste, consultable gratuitement, est utile aussi bien aux professionnels de santé qu'aux patients.

2.5) La mise en place d'un Plan de Gestion des Pénuries (PGP)

Depuis le 1^{er} septembre 2021¹⁶ les entreprises pharmaceutiques sont dans l'obligation de constituer un stock de sécurité pour pallier (article L 5121-31 du CSP) les éventuelles pénuries des MITM. Ce plan de gestion des pénuries (PGP) fait référence à un stock devant être au minimum égal à la couverture de traitement calculée sur les ventes effectuées lors des douze derniers mois et équivalent à une durée de deux mois, un mois ou une semaine en fonction des risques relatifs sur la santé du patient. Cependant l'ANSM peut diminuer ce temps de stock si le médicament ne peut être fabriqué en grande quantité car il a une trop faible capacité de conservation ou s'il dérive d'une fabrication à partir de dérivés d'origines humaines. Au contraire l'ANSM peut également avoir le pouvoir d'augmenter le stock d'un médicament d'une période supérieure à 2 mois si ce dernier est à même d'avoir un risque important de ruptures ou de ruptures de stocks réguliers depuis 2 ans à compter du dit décret. Cependant le nombre de mois de stock ne peut excéder 4 mois. Ce décret a ainsi pour objectif de renforcer les outils juridiques existants et de garantir une prévention efficace sur les ruptures de stock.

Pour qu'un PGP soit effectif, il doit remplir certaines obligations légales. En effet, il doit contenir certaines informations générales sur le produit concerné comme l'appréciation du potentiel risque de rupture ou de tension d'approvisionnement du produit ainsi qu'un système permettant de suivre ces risques. Ainsi les PGP doivent garder en mémoire l'historique des anciennes modifications et par conséquent l'historique des anciennes ruptures pendant une durée de 2 ans.

Un même PGP peut cependant regrouper les informations de plusieurs produits s'ils ont une similarité comme par exemple un même médicament avec des dosages différents ou s'ils ont la même balance bénéfice risque concernant l'aboutissement à la bonne santé du patient. Chaque PGP sera réalisé en fonction du degré d'impact et de risque que le produit peut causer sur la santé ainsi que de la part de marché que représente le produit. Ainsi, plus un médicament à un risque important de rupture plus son PGP sera conséquent.

¹⁶ Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national
2 : site de l'ANSM : disponibilité des médicaments : consultation publique sur les plans de gestion des pénuries des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (le 23/06/2021)

Le PGP doit contenir obligatoirement diverses informations. Tout d'abord il devra contenir les informations générales minimales ; à savoir, la dénomination complète du produit, son nom, son dosage et sa forme pharmaceutique ainsi que la liste de l'ensemble des produits commercialisés sur le marché français. La Dénomination Commune Internationale (DCI), le code identifiant de présentation (CIP) ainsi que le code Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) devront également être présents. Le nom et l'adresse de l'exploitant, ses coordonnées de contact comme son téléphone et son adresse mail devront être renseignés.

Le dossier devra ensuite contenir l'appréciation des risques conduisant à une rupture ou un risque de rupture. L'identification, l'analyse ainsi que l'évaluation des risques de l'approvisionnement, de la fabrication des divers principes actifs et des autres excipients constituant le produit sont indispensables. La liste des sites de fabrication de la substance active doit également être précisée. Il en est de même sur les risques amputant la fabrication du produit fini et sur les risques impactant la chaîne de l'approvisionnement et de la distribution des produits finis. Les autres causes possibles de ruptures comme des éléments imputables au marché, à la variabilité saisonnière ou du volume fabriqué devra également se trouver dans le dossier. Sont également à renseigner, les niveaux de stock de sécurité ainsi que l'existence connue d'autres sites de production du produit.

Ensuite, il devra être introduit les mesures pouvant être envisagées pour contrer la rupture du produit qui peut se faire par une modification du circuit du médicament, une remobilisation des stocks qui étaient initialement prévus à d'autres marchés hors de la France, une possibilité de remplacer le médicament manquant par un autre médicament ayant un autre dosage ou un dosage équivalent avec le même degré d'efficacité, l'existence d'autres produits faisant office d'alternatives thérapeutiques en France ou dans d'autres pays, les moyens de communication disponibles pour informer la population des éventuelles ruptures ainsi que les dispositifs d'éducation thérapeutique mis en place. Le dépôt des PGP devra se faire par l'envoi d'un fichier pdf à l'ANSM.

Les patients pourront être impliqués directement dans les PGP à l'aide des représentants des usagers qui offriront une entière transparence de ces dernières. La notion de « PGP renforcé » devra être élaborée afin que les laboratoires renforcent ces dernières pour les médicaments les plus sensibles et qui sont donc très touchés par les pénuries. Ce plan est donc essentiel afin de limiter les pénuries au sein de nos officines.

2.6) Le programme Performance hospitalière pour des achats responsables » (Phare)

Ce programme de « performance hospitalière pour les achats responsables » permet une optimisation des achats au sein des établissements de santé sur l'ensemble du territoire régional. L'objectif premier de ce plan est la mise en place d'une économie dite « intelligente » permettant d'acheter à un faible coût afin de donner le maximum de liberté et de limiter les tensions d'approvisionnement. Ce programme apporte un plan précis afin de limiter le nombre de pénurie dans les hôpitaux et les officines. Ainsi, les sources d'approvisionnement des structures doivent avoir au minimum deux industriels pouvant livrer les médicaments.

Le programme est centré sur six lignes directives :

- Renforcer l'organisation de la fonction « achat de groupements hospitaliers de territoires » (GHT) pour le profit des établissements membres,
- Appuyer le développement des opérateurs d'achats mutualisés au niveau national et régional,
- Acheter en coût complet des processus permettant à la fois une bonne économie et un haut niveau de qualité de santé,
- Augmenter les circuits d'approvisionnement des GHT en communiquant avec les industriels,
- Contrôler la gestion des achats par la création de nouveaux contrôleurs des achats,
- Mettre en place un processus permettant de mettre en commun les performances achat et l'efficacité des processus.

2.7) Renforcement de la coordination nationale et européenne

Cette coordination représente un enjeu essentiel afin de réduire, sur une courte période, la gravité des pénuries. La baisse des prix de fabrication sur le territoire Français est le véritable enjeu afin de limiter le nombre de pénuries. La distribution et la régulation de la production des médicaments en France doit respecter une ligne directive avec l'ensemble des pays européens. D'où l'importance vitale de relocaliser les fabricants de matières premières sur le territoire Européen.

Le ministère de l'économie promet de relocaliser la fabrication de nos médicaments. Bruno Lemaire¹⁷ s'engage à débloquer 1 milliard d'euros pour les entreprises voulant s'implanter en France plutôt qu'à l'étranger. Le laboratoire Seqens a décidé de s'installer en France afin de fabriquer des médicaments antiviraux et anticancéreux qui sont des produits chers en constantes tensions d'approvisionnement. Ainsi Seqens perçoit 13 millions d'euros pour chaque nouveau laboratoire implanté sur le territoire national. Malheureusement, il n'existe pas de quota ni de promesse de vente pour le territoire français, Seqens sera libre de vendre ses médicaments au plus offrant.

Le développement de mesures d'anticipation et de régulation de l'ANSM ainsi que son pouvoir de sanction doivent être augmentés afin de renforcer la régulation des approvisionnements de médicaments qui sont en tension. L'ANSM demande d'avoir un regard plus important sur l'état des stocks des médicaments dérivés du sang, les antibiotiques, les vaccins ou tout autre produit qui serait en tension d'approvisionnement chez les laboratoires. Dès lors que le stock se révèle insuffisant pour satisfaire l'ensemble du territoire Français, les fabricants doivent faire leur possible afin de s'alimenter au sein de concurrents étrangers en important par des spécialités alternatives. S'il y a un manquement à cette recherche, des sanctions renforcées pourront être appliquées.

Une stratégie Européenne devrait être mise en place courant 2022 afin de coordonner les pratiques réglementaires au niveau Européen. Ainsi, l'ensemble des définitions de ruptures de MITM et de conditionnements primaires ainsi que des modes de suivi des ruptures seront harmonisées pour permettre une meilleure fluidité au niveau Européen. Actuellement, seule la France a une définition réglementaire des notions de ruptures et de MITM ou encore de PGP renforcés.

¹⁷ Ministre de l'Économie de la Finance et de la Relance

Des expériences d'achat groupé des différents vaccins étant essentiels sont également en discussion au niveau Européen. Le groupe de travail Européen « Vaccine supply ad preparedness » travaille sur un achat groupé de vaccin afin de diminuer le coût et d'augmenter leurs disponibilités.

Un outil relatant les informations sur les pénuries au niveau européen est également en cours de développement afin de discerner les pénuries nationales et européennes. Cela permettra de trouver des solutions plus pertinentes et adaptées aux problèmes qui se présentent.

2.8) Fiabilisation de l'information

Lors des ruptures, les pharmaciens ne reçoivent que les informations des fabricants alors qu'il serait intéressant d'y intégrer ceux des distributeurs. Des travaux sont actuellement en cours afin d'harmoniser les informations provenant de la chaîne de distribution. Ainsi, l'objectif de cette démarche sera de coordonner les messages d'informations des pénuries à l'ensemble des acteurs de la chaîne du médicament pour augmenter l'information des pénuries aux pharmaciens d'officines et de PUI. Les Pharmaciens pourront ainsi donner aux patients une date de réapprovisionnement approximative, renseignement essentiel à la poursuite de leur traitement.

Afin d'améliorer la communication, le Leem va créer une cellule de coordination de l'information en rapport à la disponibilité des médicaments sur l'ensemble du territoire Français. Cette interface permettra de faire un lien avec les différentes autorités compétentes, telle que l'ANSM. Des modalités optimisées concernant la diffusion de l'information est mise en place entre l'ARS et l'ANSM afin d'améliorer la gestion interrégionale en cas de rupture de stocks.

2.9) La plateforme de centralisation et de synchronisation des stocks (PCS) de l'OCP, l'avenir contre les ruptures ?

2.9.1) Introduction

L'OCP est un grossiste répartiteur devant servir des obligations de service public. Il doit avoir à disposition 90% des références pharmaceutiques françaises disponibles sur le marché et avoir un stock de 15 jours minimum pour permettre une livraison dans les 24 h qui suivent la commande dans toute pharmacie qui en fait la demande et même si l'acheteur ne fait pas partie de la clientèle.

Ainsi l'OCP a développé le projet de la plateforme de centralisation et de synchronisation des stocks (CPS) afin de limiter le nombre de ruptures de stocks liés à la distribution des médicaments. Cette plateforme ultra-moderne de plus de 48 000 m², unique en son genre en Europe, a été créée en 2016. Elle est opérationnelle depuis décembre 2017 dans la ville de Baule, située dans le Loiret. Elle a pour but de centraliser les 44 établissements gérés par l'OCP afin de garantir une disponibilité de la marchandise sur l'ensemble du territoire et limiter le nombre ou la durée des ruptures.

En Juillet 2017, la PCS a remporté le label d'Alliance Industrie du Futur (AIF) de « vitrine industrie du futur ». Ce label récompense les entreprises qui se sont lancées dans un développement innovant dans le monde de la production. Le site a également été certifié Haute Qualité Environnementale (HQE) exceptionnel car il respecte l'environnement notamment par le biais d'utilisation de dispositifs fonctionnant à l'énergie solaire et de panneaux photovoltaïques.

En 2021, 70% des produits du grossiste sont passés par cette plateforme. Plus de 14 laboratoires y sont également encrés. L'objectif final de cette base est de mettre à zéro le pourcentage de rupture sur le territoire français d'ici 2024. Une ambition prometteuse, quand on visualise les résultats de 2021, de garantir un flux total de produit distribué par l'OCP de 78% en 2024.

2.9.2) Fonctionnement

Cette plateforme ultra-moderne permet de révolutionner le modèle de la répartition actuelle des médicaments et dispositifs médicaux connus à ce jour. Les laboratoires doivent livrer à heure fixe et une seule fois par semaine sur un point unique. Les médicaments sont ensuite envoyés dans le réseau de l'OCP en fonction des besoins globaux des différents sites répartis sur l'ensemble du territoire. Cette technique permet d'optimiser efficacement la disponibilité des médicaments dans chaque site de l'OCP et ainsi limiter le nombre de rupture au sein des pharmacies.

Cette formule montre une meilleure réactivité que l'ancien modèle utilisé qui se limitait à une répartition générale des laboratoires sur l'ensemble des sites. Ce système permet une livraison en 2 jours maximum alors qu'il en fallait parfois 10 via le système de livraison direct avec les laboratoires.

L'entreprise réussit à approvisionner plus de 2 millions de boîtes de médicaments chaque jour. Ainsi plus de 14 000 officines et 2 000 pharmacies à usage intérieur sont approvisionnées. Dès réception des commandes sur la PCS, l'OCP se charge d'approvisionner ses 44 sites répartis sur l'ensemble du territoire qui auront le devoir de livrer l'ensemble des pharmacies de ville et d'hôpital. L'efficacité de cette démarche repose donc exclusivement sur la centralisation ainsi que sur la synchronisation permanente entre les commandes, les livraisons des laboratoires et l'approvisionnement des 44 structures de l'OCP.

Grâce à cette technique, les laboratoires ne livrent plus qu'un unique site de répartition par semaine au lieu des 44 avant la création de cette base. Le nombre de livraison est limité à 5 contre 44 et permet ainsi une très forte diminution de l'empreinte carbone.

Au total, le système comptabilise plus de 38 laboratoires dont plus de 14 nouveaux, en 2021, comme le laboratoire Coloplast ou BMS par exemple. Cela représente un transit annuel de plus de 595 millions de médicaments et de dispositifs médicaux. Chaque année, l'OCP œuvre pour convaincre de plus en plus de laboratoire d'adhérer à cette nouvelle méthode qui perturbe leurs habitudes de travail mais qui garantit à long terme des économies non négligeables ainsi qu'une baisse sans précédent du nombre de ruptures liées au transport.

2.9.3) Fonctionnalité de l'OCP pendant la crise sanitaire

Bien que la crise ait ralenti le recrutement des laboratoires, cela a permis de prouver l'efficacité de la plateforme et ainsi conforter les laboratoires en faisant déjà partie et montrer la qualité du dispositif aux laboratoires encore hésitants. Ainsi, une dizaine de laboratoires se voit intéressé par le système et les arguments forts que leur propose l'OCP comme l'optimisation de la visualisation de leurs produits dans l'ensemble des pharmacies d'officine du territoire, l'instruction de leur connaissance du marché et les besoins des clients, la promotion de leurs produits et l'accompagnement des conseils fournis aux pharmaciens afin de répondre au mieux à la promotion de leurs produits.

Au début de la crise sanitaire, les patients, par crainte, ont voulu constituer un stock de médicaments pour pallier une éventuelle pénurie. Ce phénomène a amplifié les demandes de livraison de médicaments en créant un dynamisme d'activité exponentiel au sein de la PCS. Des records de pics ont été atteints avec notamment plus de 2 millions d'expéditions en une seule journée. Dès le début du mois de mars, la plateforme a donc anticipé cet affaiblissement en augmentant drastiquement ses stocks pour constituer une marge de sécurité et pallier les éventuelles tensions d'approvisionnement, voire les ruptures de stocks. Pour y répondre, toute une organisation logistique est née, avec des supplémentations de transport, une meilleure mobilisation des collaborateurs et même des heures supplémentaires aux employés, sans pour autant éviter la rupture de nombreux produits durant la crise sanitaire.

Cependant, la PCS a permis un retour des stocks beaucoup plus rapide qu'habituellement, à savoir que lorsqu'un produit était de nouveau disponible il pouvait être livré dans un délai de 2 jours dans les pharmacies de ville et d'hôpital.

Malgré la crise, la PCS a réussi à entreprendre un projet majeur et inédit qui est de démarrer la gestion du « froid » en conservant des produits, en permanence dans un environnement compris entre 2 et 8 degrés, stockés dans un hangar de plus de 1 000 M². La distribution de médicaments dits « froids » des laboratoires GSK et Lilly ont pu être entrepris. Ainsi, après la mise en place de ce service, pas moins de huit laboratoires ont rejoint la « froid » de la PCS (Bayer, Sandoz, GSK, Lilly, Teva, Arrow, Zentiva et Amgen). Cette partie du « froid » permet la préparation de 80 000 unités par semaine grâce à 4 livraisons hebdomadaires des établissements.

2.10) L'European Medicines Agency (EMA) : Création d'une hiérarchisation du risque

L'EMA a créé certaines règles à suivre pour ainsi faciliter le moyen de trouver une solution face aux ruptures. La première règle consiste à classer les produits de l'exploitant en trois niveaux en fonction de la présence ou l'absence d'alternative thérapeutique ainsi que de la conséquence que pourrait engendrer une rupture du produit sur l'état de santé du patient. Ces niveaux sont donc croisés avec la probabilité haute, moyenne ou faible d'avoir un risque de rupture. Cela mène à l'application d'un train de mesures en fonction du niveau d'urgence dans lequel se retrouve le produit.

Le niveau 1 est le plus haut niveau de risque de rupture. Il concerne les traitements qui sont dits vitaux et sans alternative pour les patients. Un stock de sécurité de 2 mois est obligatoire, une fabrication dans plusieurs sites de production est fortement recommandée avec une capacité de production plus forte et rapide pour répondre rapidement aux besoins. Un plan de sécurisation et de communication minutieux des transports est également nécessaire.

Le niveau 2 concerne les produits avec un faible risque de rupture ou les autres médicaments possédant des alternatives thérapeutiques et qui sont à fort risque de rupture. De multiples sites de production sont recommandés ainsi qu'une augmentation et un renforcement du niveau des procédures qualités.

Le niveau 3 concerne tous les autres produits pour lequel le risque de rupture est bas compte tenu de la faible demande ou de la très forte quantité de production dans divers sites industriels. Il n'y a pas d'anticipation particulière à respecter.

2.11) La rupture des médicaments pendant l'état d'urgence

Durant la période de la crise sanitaire, la pandémie du Covid-19 a créé une déstabilisation transitoire du système de santé, malgré une forte concentration de téléconsultation qui a permis de maintenir et amortir partiellement les difficultés du suivi des patients. Au début du confinement, on a remarqué que les patients avaient recours aux stockages abusifs de leur traitement chronique par crainte du manque de médicaments notamment pour les traitements du diabète, des pathologies cardiovasculaires, des maladies neurologiques et des troubles mentaux ainsi que des troubles endocriniennes et respiratoires.

Le rapport EPI-PHARE intitulé « Usage des médicaments en ville durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation après cinq semaines de confinement » a été fait pour mettre en avant l'activité médicamenteuse durant ladite période. Le rapport souligne une sous-consommation des médicaments corticoïdes, des anti-inflammatoires, des antibiotiques oraux, des anti VEGF ou les vaccins et dans un dernier temps les actes de diagnostics médicaux. Cela résulte d'un problème important d'accès au système de soin et/ou à une peur de la contamination par le virus.

Lors du premier confinement, on a constaté une diminution importante de la vaccination qui a entraîné des retards dans les calendriers vaccinaux. Par contre, une sous-consommation de médicaments s'est normalisée à partir du 13 avril. D'autre part, l'activité du service COVID de l'hôpital et le manque de rendez-vous à l'hôpital pour les diagnostics médicaux importants de maladies graves telles que les cancers ont créé une baisse de prescriptions de produits de contrastes.

Chez les enfants, le confinement ainsi que la fermeture des crèches et des écoles ont créé un effondrement de nombre de prescriptions d'antibiotiques. Une augmentation importante de la délivrance de paracétamol a été rapportée compte tenu du nombre important de personnes symptomatiques face à la crainte du Covid-19, ainsi que des traitements comme la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine qui ont connu des tensions d'approvisionnement jusque mi-avril. On a remarqué durant cette période un accroissement de délivrance d'Azithromycine et d'Hydroxychloroquine chez les personnes provenant d'un milieu plus aisé.

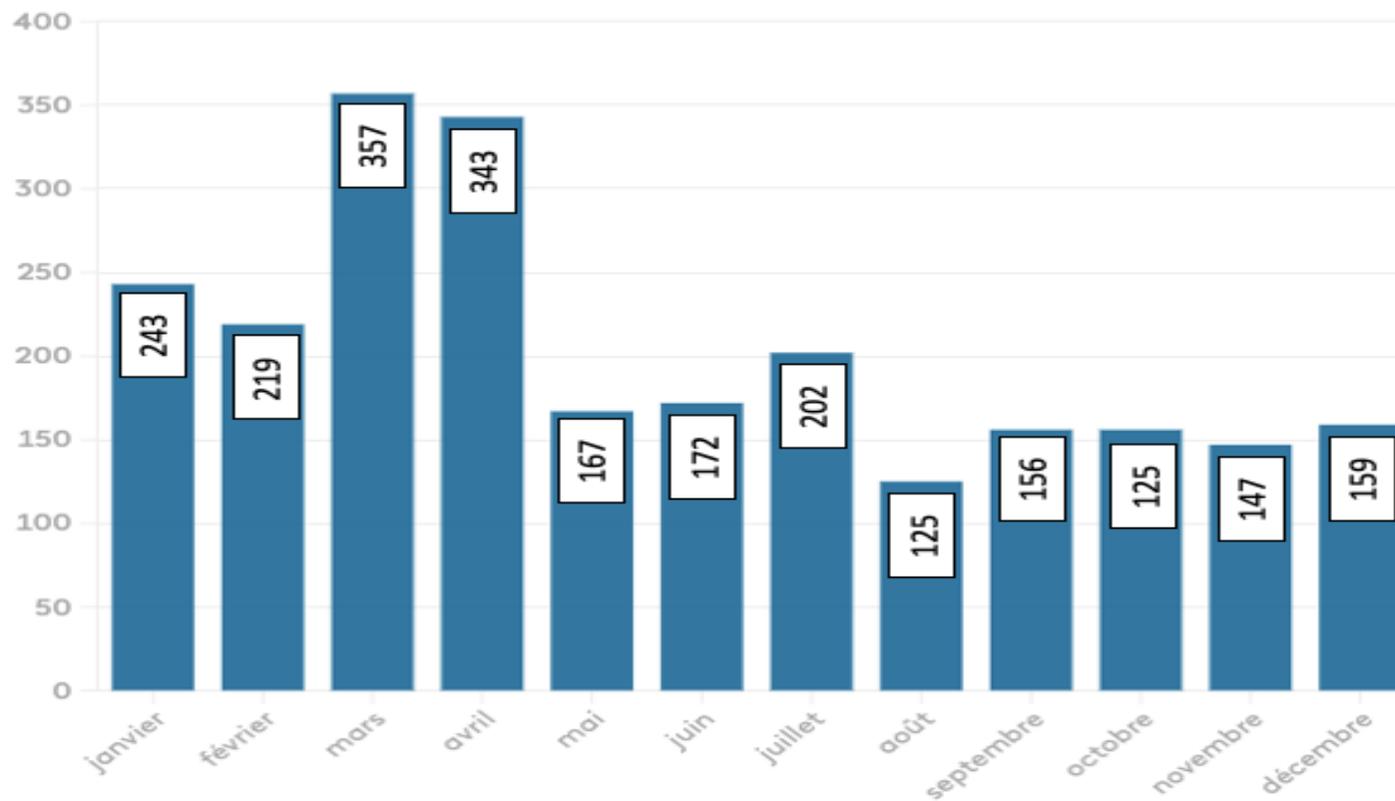


Figure n°14 : Signalement pour rupture de stock ou en risque de rupture en 2020 : Source : ANSM

Cette courbe nous montre l'impact fulgurant de la COVID-19 sur la disponibilité des médicaments en officine avec des signalements de ruptures accrues sur la période de mars/avril, phase correspondant au premier confinement.

3) Rôle des différents acteurs

3.1) Rôles de l'ANSM

Le rôle de l'ANSM est d'intervenir uniquement sur les médicaments dits « essentiels » qui ne disposent d'aucunes alternatives thérapeutiques. Ces médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) sont considérés comme un risque pour la santé des patients s'ils ne sont plus disponibles. Ils sont donc davantage surveillés que les autres médicaments.

L'ANSM a pour principales missions l'évaluation, la validation et la coordination des actions des laboratoires à mettre en œuvre pour permettre de sécuriser au maximum un accès au MITM des patients. Les laboratoires sont de l'ordre privé et sont donc responsables des disponibilités de leurs médicaments commercialisés. Elle doit également veiller à la disponibilité des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro qui pourraient avoir une conséquence importante sur la santé des patients s'ils n'étaient plus disponibles.

Pour lutter contre ces pénuries, l'ANSM a décidé d'instaurer un cadre spécifique pour le territoire français imposant la gestion des situations de ruptures. Les principales actions pour limiter les pénuries sont d'analyser, avec l'aide des praticiens, les médicaments qui ont le plus grand risque d'être indisponibles. Le rôle de l'ANSM est également de solliciter d'autres laboratoires pour augmenter la capacité de production pendant les périodes de fortes tensions. Elle a le devoir de faire une évaluation des médicaments d'importation proposés par les laboratoires. L'examen des différents changements de médicaments ou de dérogations des laboratoires doit être fait le plus rapidement possible pour lever les potentiels problèmes susceptibles d'arriver. Elle est chargée de suivre les stocks des laboratoires et de contrôler les flux d'approvisionnements. Sur son site officiel, elle doit permettre aux patients mais également aux professionnels de santé de pouvoir visualiser en temps réel les médicaments en risque de tension d'approvisionnement ou en rupture de stock.

L'ANSM doit traiter l'ensemble des signalements réalisés au niveau des défauts de la qualité de certains médicaments lors de la fabrication des substances actives ou du produit fini. Des rappels de lots pourront être effectués lors de la suspicion d'un défaut de stabilité d'un produit ou d'un lot ou encore d'une contamination croisée. Une mise en quarantaine pourra être réalisée sur les lots non encore distribués. L'ANSM pourra envoyer un message d'alerte pour prévenir les utilisateurs et les professionnels de santé d'un des problèmes susmentionnés précédemment. Pour prévenir les autres pays, l'ANSM pourra envoyer une « RapidAlerts » pour les informer le plus rapidement possible.

3.2) Rôle des laboratoires

Lors des pénuries, les laboratoires ont pour rôle de rechercher des équivalences pharmaceutiques qu'ils soient ou non commercialisés sur le territoire Français. Ils doivent augmenter si possible ces équivalences afin d'accroître la production des médicaments en tension d'approvisionnement et ont le devoir d'informer tous les professionnels de santé et les patients de ce changement. Leur rôle réside également à organiser la gestion et le contrôle de la distribution afin de répartir les médicaments équitablement sur l'ensemble du territoire français. Si les médicaments sont des MITM, ils devront les distribuer aux patients prioritaires et stopperont l'exportation de lots pour les réserver à la France. De ce fait, un suivi et une gestion des stocks est primordiale pour garantir une couverture médicale optimale.

3.3) Le rôle de l'ordre des pharmaciens

L'objectif premier de l'Ordre des pharmaciens est d'élaborer une réflexion ainsi qu'une cellule d'alerte et de mettre en place des actions collectives efficaces pour l'ensemble des acteurs de la santé. L'Ordre a donc fait appel à l'ensemble des professionnels afin de définir un caractère dit « essentiel » des médicaments les plus exposés au risque de rupture et ainsi rédiger une liste exhaustive consultable par tous les protagonistes.

Au niveau des autorités de santé, le statut privé de chaque laboratoire lui laisse la liberté d'établir ou non cette liste, qui ne peut en aucun cas leur être imposé par les pouvoirs publics. L'Ordre a également mis en place le tableau de suivi de l'ANSM afin de garantir un suivi en temps réel des médicaments en rupture ou en tension d'approvisionnement notamment pour les médicaments n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques. Le DP rupture est lui aussi géré par l'Ordre, il permet une collecte rapide de la tension d'approvisionnement sur l'ensemble du territoire français.

Au niveau des exploitants, l'Ordre leur a donné l'obligation d'informer au plus vite et de manière anticipée les ruptures potentielles, notamment des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur avec l'installation de Centres d'Appel d'Urgence destinés aux pharmaciens et accessible 24h/24.

L'Ordre souhaite également que les laboratoires aient un second fournisseur pour l'ensemble de leurs matières premières et un second producteur pour leurs produits finis. Cette idée n'est malheureusement pas obligatoire pour les fabricants ayant leur propre juridiction privée.

Au niveau des grossistes répartiteurs, l'Ordre veut instaurer l'obligation d'informer au plus vite les fabricants d'une éventuelle rupture de tout médicament. Cette volonté reste cependant bancal car la centralisation d'informations provenant de 200 centres de répartition ne peut être traitée et interprétée correctement pour le moment. Le DP rupture pourra pallier ce problème dès lors qu'il sera accessible aux grossistes répartiteurs. Les grossistes doivent également contrôler les demandes d'exportation afin de visualiser les demandes nationales et ainsi réguler les besoins externes au profit du territoire français.

L'Ordre rappelle aux pharmaciens d'officine et de PUI, le respect de l'obligation de dispenser des médicaments au détail car ce dernier n'est pas autorisé à jouer le rôle de grossiste. L'optimisation de la délivrance de médicaments en cas de tensions ou de ruptures d'approvisionnement pour les patients prioritaires doit être respectée au maximum afin d'augmenter les chances de chacun et maintenir un bon équilibre dans leur guérison.

Cependant, cette méthode n'est pas acceptée d'un point de vue éthique par la population. Le partage des stocks de sécurité peut s'appliquer entre les hôpitaux notamment pour des médicaments tels que les anticancéreux. L'Ordre incite également les pharmaciens d'avoir recours à plusieurs grossistes pour limiter les ruptures de stocks. Cette recommandation est délicate d'un point de vue économique, surtout au niveau des PIU qui doivent respecter le code de la santé publique et trouver le fournisseur le moins cher du marché.

4) Objectifs pour l'avenir

La mise en place d'une application mobile permettant de signaler plus facilement les manques de médicaments aux patients devrait intervenir d'ici quelques années. Ce projet a été proposé par les représentants des patients. Cette application permettrait d'optimiser la communication en généralisant les données de tous les professionnels du médicament dans une seule structure virtuelle.

Pour limiter le risque de pénurie des antibiotiques et de l'antibiorésistance, les industriels et les services publics sont en phase d'élaboration d'un plan ayant pour but de trouver une solution contre les antibiotiques à fort risque de pénurie. En fonction des bilans de cette action, les études pourront s'élargir, si elles sont efficaces, à d'autres médicaments.

Le pharmacien d'officine devrait normalement bientôt pouvoir remplacer un médicament en rupture par un autre médicament ayant la plus forte équivalence lorsque ce dernier est un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Prenons l'exemple récent de la pénurie du losartan qui a pu être substitué par les pharmaciens par un autre Sartan de même équivalence (annexe III).

L'objectif majeur est de maintenir une bonne communication entre l'ensemble des professionnels de santé. C'est pour cela que l'Académie Nationale de Pharmacie expérimente la mise en place d'un groupe étroit de pluriprofessionnel pour garantir une communication entre les pharmaciens hospitaliers, les officinaux et les académies de santé. Ce noyau permettrait de garantir et d'optimiser les solutions pour faire face rapidement aux différents problèmes rencontrés et ainsi prévenir, par exemple, les pénuries médicamenteuses.

Une communication européenne en passant par l'EMA doit aussi être retravaillée afin d'harmoniser l'ensemble des pays de l'union européenne dans un cadre législatif commun, comme par exemple dans les dossiers d'AMM, les accords de reconnaissances mutuelles (ARM). Un travail d'harmonisation de la fabrication des médicaments et des conditionnements primaires ainsi que des notices doit également être peaufiné pour limiter les retards dus aux reconditionnements et éviter les erreurs.

Plusieurs listes de recensement sont en cours de conception afin de garantir une fluidité et une clarté à différents niveaux de fabrication en Europe, notamment l'élaboration d'un « catalogue public » constitué d'une liste administrative des sources d'approvisionnement en substances actives à travers l'Europe pour éviter les ruptures de stocks des matières premières ou encore un recensement des sites industriels fabriquant des substances actives.

Pour ce qui est des vaccins, un assouplissement des contrôles de régulation de lots est en cours de discussion afin de remettre les véritables contrôles obligatoires et empêcher la non-libération de lots pour des raisons réglementaires. Une obligation de divulgation rapide des changements dans le calendrier vaccinal est examinée pour prévoir, en amont, une augmentation de fabrication des vaccins.

Le Conseil Général de l'Économie (CGE) et l'Igas ont lancé récemment la mission Igas-CGE afin d'identifier les médicaments ainsi que les dispositifs médicaux étant le plus à même d'être en rupture notamment par leurs utilisations thérapeutiques et industrielles. Cela a pour finalité d'élaborer un listing pour que les pouvoirs publics aient un visuel plus précis des produits prioritaires pour lesquels il faut constituer une politique de « sécurisation des approvisionnements ».

Cette nouvelle méthode relie donc deux axes majeurs des ruptures qui sont la « criticité thérapeutique » et la « criticité industrielle ». Cette ligne de conduite a ainsi permis d'identifier 23 produits à « risque élevé de rupture » avec des lieux de productions avérés comme fragiles dans l'élaboration des produits.

Cette mission repose sur trois axes majeurs :

- Élargir les manœuvres des entreprises en assouplissant les réglementations,
- Instaurer une production sous pilotage public pour les produits ayant un haut niveau de risque de rupture et gratifier les usines ouvertes à la relocalisation,
- Appliquer des mesures contextuelles qui sont favorables à l'amélioration de la fragilité des produits. Cela englobe une fixation des prix, les achats publics ainsi qu'une évolution des systèmes de pilotage et d'information.

Reste à voir si dans les prochaines années ce procédé restera efficace dans la pratique pour améliorer les approvisionnements des médicaments en forte tension dans nos officines et enfin, nous allouer les moyens d'exercer notre métier comme il se doit.

Conclusion

Depuis plus de 30 ans, les ruptures de médicaments n'ont cessé de s'accroître et sont devenues une préoccupation quotidienne pour les pharmaciens et les patients. En France, le phénomène de la mondialisation a multiplié par dix la rupture des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en l'espace de 8 ans et cette situation ne cesse d'empirer. C'est au quotidien que le pharmacien en subit les conséquences en gérant une alerte de l'ANSM par jour qui mobilise 3 à 15 h de son temps par semaine, en fonction de la situation rencontrée, pour analyser et remédier au manque de médicaments. Il doit pallier cette situation, avec une réactivité et un attachement à prioriser la continuité du traitement des patients afin d'optimiser les soins attendus et toujours garantir un service de qualité. La vigilance du pharmacien est constamment mise à l'épreuve par ces ruptures répétitives qui pèsent sur sa patientèle. Son adaptation à prendre en charge une alerte de l'ANSM pour éviter l'arrêt d'un traitement et ne pas mettre un frein au processus de guérison ou au maintien en bonne santé des patients est un véritable challenge pour les pharmaciens.

De surcroît, nous devons parfois adopter des comportements contraires à l'éthique, lorsque le recours à l'import de médicaments en rupture est donné à une faible population prioritaire qui ne peut en aucun cas modifier un traitement en cours. Il y a une trentaine d'années, 80% des principes actifs étaient produits en Europe alors que de nos jours la tendance s'est inversée. Pour des raisons économiques, ils sont fabriqués dans les pays où la main d'œuvre est moins chère et les restrictions moins importantes, comme l'Inde ou la Chine, par exemple. En effet, le coût de production notamment pour les médicaments génériques, n'est pas forcément lié au prix qui ne diffère en général que de 5 à 7 centimes par boîte, mais plutôt aux contraintes et restrictions sur le plan juridique. Le cœur du problème vient du passage des brevets des médicaments dans le domaine public qui libéralise les prix et entraîne la production de médicaments génériques beaucoup moins coûteux.

Malgré la sollicitation de nombreux acteurs tels que la fédération internationale pharmaceutique, l'ordre national des pharmaciens, le ministère des solidarités et de la santé ainsi que la mise en place de nombreux outils, comme par exemple, le dossier pharmaceutique rupture, le problème de ruptures reste récurrent. La seule chance de se sortir de ce cercle vicieux de ruptures de stocks serait de s'accorder sur un plan de gestion des pénuries au niveau Européen en trouvant un équilibre d'autosuffisance tant économique que législatif. Espérons que des solutions viables verront le jour dans ces prochaines années !

Bibliographie

- 1 : **BVA**, « Les Français et les médicaments, sondage BVA pour France info santé » 17/01/2019
<https://www.bva-group.com/sondages/les-francais-et-les-medicaments-sondage-bva-pour-france-assos-sante/>
- 2 : **PGEU**, « PGEU Medecine shortages Survey 2021 results » 27/01/2021
- 3 : **Toussaint Bruno**, « La régulation du médicament par les normes (AMM, SMR, ASMR...) » *Les Tribunes de la santé*, 2020/2 (N° 64), p. 87-97.
<https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2020-2-page-87.htm>
- 4 : **Ordre National Des Pharmaciens**, « Le médicament » 14/05/2020
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Le-medicament>
- 5 : **ANSM**, « Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments » MAJ le 25/05/2021
- 6 : **Ministère des solidarités et de la santé**, « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France » Feuille de route 2019-2022
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf
- 7 : **Leem**, « Le circuit du médicament est-il bien contrôlé ? »
<https://www.leem.org/100-questions/le-circuit-du-medicament-est-il-bien-controle>
- 8 : **Santé publique France**, « Établissements pharmaceutique » 07/07/2019
<https://www.santepubliquefrance.fr/a-propos/nos-principes-fondateurs/etablissement-pharmaceutique>
- 9 : **Ordre national des pharmaciens**, « Distribution en gros » 08/07/2021
<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Distribution-en-gros>
- 10 : **Lebrun Anne-Laure**, article, « **CHU de Nantes** : L'affaire sur les décès suspects classée sans suite » 10/09/2017

11 : **Vidal**, « Disponibilité en ville et à l'hôpital : spécialités à base d'urapidil et solution de de KCl 20% » 09/12/2021

12 : **ANSM**, « Médicaments à base de losartan (seul ou en association) : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement » 27/10/2021

<https://ansm.sante.fr/actualites/medicaments-a-base-de-losartan-seul-ou-en-association-conduite-a-tenir-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement>

13 : **Cohen Laurence, sénatrice** « Proposition de loi portant création d'un pôle public du médicament et des produits médicaux » N° 172 SÉNAT SESSION ORDINAIRE DE 2020-2021 Enregistré à la Présidence du Sénat le 2 décembre 2020

14 : **ANSM**, « Risque de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt majeur » 2017

<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/Risque-de-rupture-de-stock-et-ruptures-de-stock-des-medicaments-d-interet-majeur>

15 : **ANSM**, « risques de rupture » 14/05/2020

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/503459/2284788/version/1/file/20200514%2BANSM%2Brisques%2Bde%2Bruptures%2BCOVID.pdf>

16 : **Gauthier Yollande et Belin Nathalie**, « Pourquoi Cicatryl est-il passé du statut de médicament à celui de dispositif médical ? » Le moniteur des pharmacies N°3369 du 15/05/2021

17 : **Ordre national des pharmaciens**, « Dossier pharmaceutique : une nouvelle fonctionnalité pour les dépannages d'urgence déjà déployée pour les industriels » 09/10/2020

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Dossier-Pharmaceutique-une-nouvelle-fonctionnalite-pour-les-depannages-d-urgence-deja-deployee-pour-les-industriels>

18 : **SPLF**, « Ruptures de stock de médicaments : conséquence d'une production à flux tendu et délocalisée de par le monde » 31/01/2020

<https://splf.fr/ruptures-de-stock-de-medicaments/>

19 : **ANSM**, « information de sécurité : Ruptures de stock des médicaments » mise à jour constante
<https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments>

20 : **Le moniteur des pharmacies**, article de Yves Rivaal « Les ruptures de stock de médicaments » cahier n°3335 du 19/09/2020

21 : **Service Pharmacie Docteur CAMUS : Groupe hospitalier sud île de France** « Pénuries et ruptures de stock : pourquoi et comment les gérer ? » 2018

22 : **Leem**, « Bilan économique édition 2021 »

23 : **L'ordre national des pharmaciens** « Ruptures d'approvisionnement de médicaments : Agir collectivement sur tous les fronts » 2015

<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/247334/1351644/version/3/file/Cahier+th%C3%A9matique+8+-+Ruptures+d%27approvisionnement+de+m%C3%A9dicaments.pdf>

24 : **EPI-PHARE**, « Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation après 5 semaines de confinement » (jusqu'au 19 avril 2020)

25 : **Lecointre Romain** « Une pénurie de curare se fait sentir » Article du quotidien du pharmacien, le 03/04/2020

26 : **ANSM**, « Remise en place du contingentement pour la BCG thérapie en raison des difficultés d'approvisionnement » le 02/02/2021

<https://ansm.sante.fr/actualites/remise-en-place-du-contingentement-pour-la-bcg-therapie-en-raison-des-difficultes-dapprovisionnement>

27 : **L'académie nationale de pharmacie**, « indisponibilité des médicaments »: 20/06/2018

28 : **Benhabib Amine ; Loughlissen Saïd and co**, The French reporting system for drug shortages: description and trends from 2012 to 2018: an observational retrospective study

<https://bmjopen.bmj.com/content/10/3/e034033.long>

29 : **Decool Jean-Pierre, sénateur**, « Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament » 27/09/2018

<http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7370.html>

30 : **Académie nationale de pharmacie**, « Les biotechnologies pour produire les médicaments d'aujourd'hui et de demain » 18/05/2016

31 : **AMGEN**, La production des biomédicaments : un savoir-faire industriel de haut niveau 01/09/2021

<https://www.amgen.fr/science/defis-production-medicaments>

32 : **Académie nationale de pharmacie**, « Médicaments et environnement » 01/03/2019

33 : **Ministère de l'économie, des finances et de la relance** « Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes » 13/04/2021

<https://www.entreprises.gouv.fr/fr/industrie/biotherapies-et-bioproduction-de-therapies-innovantes>

34 : **Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé**, « Rupture d'approvisionnement en médicaments » Numéro 18 : Avril 2011

35 : **Sénat**, « Pénurie de médicaments destinés à traiter le cancer de la vessie » 08/03/2018

36 : **Le pharmacien de France, article de Benoit Thelliez** « La sérialisation enfin gratuite ? » 22/10/2021

37 : **France MVO** : « site officiel du CIP pour la sérialisation des médicaments et la lutte contre les médicaments falsifiés en France »

38 : **Laboratoire Celgene** « Un guide pratique pour la délivrance du Thalidomide » 2016

39 : **Zaoui Aissa**, « Rupture d'approvisionnement en médicaments : un défi pour les pharmaciens d'officine » Thèse d'exercice officinale, 20/03/2017

ANNEXE I : Rupture de stock de la spécialité extencilline



Information destinée aux professionnels de santé

INFORMATION IMPORTANTE
Rupture de stock de la spécialité
EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM
(benzathine benzylpénicilline)

Paris, le 30 mars 2021

Chère Consœur, cher Confrère, Madame, Monsieur,

Par courrier du 18 janvier 2021, nous vous informions de tensions en approvisionnement de notre spécialité « **EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM** », engendrant la mise en place de mesures de contingentement pour cette présentation, mais également au regard des stocks disponibles pour la présentation « **EXTENCILLINE 1,2 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM** ».

Compte tenu que la disponibilité de ces spécialités repose aujourd'hui uniquement sur les unités déjà produites, nous sommes actuellement en rupture de stock sur notre spécialité : **EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM**.

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), un stock très limité réservé uniquement à des dépannages urgents est disponible sur demande auprès de notre service information médicale au numéro de téléphone suivant : **01 46 99 68 20**.

Dans ce contexte et compte tenu des stocks disponibles, la présentation « **EXTENCILLINE 1,2 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM** » fait désormais l'objet de renforcement de **mesures de contingentement pour la distribution en ville et à l'hôpital**.

Dans ce contexte de contingentement, il est demandé de réserver la prescription d'**EXTENCILLINE** aux seules situations cliniques pour lesquelles la possibilité d'utiliser des alternatives thérapeutiques ne serait pas adaptée aux patients, en privilégiant le traitement de la syphilis¹.

La remise à disposition normale de la spécialité « **EXTENCILLINE 2,4 MUI, poudre et solvant pour suspension injectable IM** » n'est pas connue à ce jour.

Nous ne manquerons pas de vous tenir informés de l'évolution de la situation sur nos spécialités **EXTENCILLINE**.

Annexe II : Formulaire de demande de dépannage d'urapidil au laboratoire stragen

FORMULAIRE DE DEMANDE DE DEPANNAGE A compléter et envoyer au Laboratoire STRAGEN France ✓ Par mail, à l'adresse suivante: depannageofficine@stragen.fr	
Nom du produit, dosage:	
Nombre de boîtes:	
Nom de la pharmacie:	
Adresse de la pharmacie:	
Numéro de téléphone:	
Horaires d'ouverture:	
Nom du Pharmacien titulaire:	
Numéro RPPS du Pharmacien titulaire:	
Signature du Pharmacien:	

Dépannage de maximum 30 boîtes panachées avec un montant HT minimum de 50 euros HT destiné aux patients sans autre alternative, déjà sous traitement.

ANNEXE III: pénurie de losartan : Recommandations à suivre

Recommandations aux patients

- Vous ne devez pas arrêter votre traitement sans avis médical. Il n'existe pas de risque immédiat lié à la présence de cette impureté. En revanche, les risques en cas d'arrêt brutal du traitement sont réels : poussées hypertensives, déstabilisation d'une maladie cardiovasculaire.
- Lors du renouvellement de votre ordonnance, si votre traitement n'est plus disponible, le pharmacien pourra vous délivrer directement un autre médicament de la même famille (sartan) sans que vous ayez à consulter immédiatement votre médecin.
- Consultez votre médecin dans le cadre de votre suivi médical habituel ou avant, si vous en ressentez le besoin.

Recommandations aux pharmaciens

- Si le traitement initialement prescrit n'est pas disponible et que le patient ne peut pas consulter son médecin au préalable, remplacer le losartan par un autre sartan, à titre exceptionnel et temporaire, jusqu'à la prochaine consultation médicale.
- Le remplacement du losartan seul ou en association par un autre sartan peut se faire sur la base des indications validées dans le cadre de leur AMM et le tableau d'équivalence de dose proposé ci-après.
- Le traitement de remplacement doit être noté sur l'ordonnance du patient et le médecin informé du changement.
- Le traitement de remplacement devra être délivré pour une durée de 1 mois dans la mesure du possible, renouvelable jusqu'à la prochaine consultation médicale.
- Inviter le patient à consulter son médecin dans le cadre de son suivi médical habituel ou avant s'il en ressent le besoin.

Recommandations aux médecins

- Si le traitement initialement prescrit n'est pas disponible, remplacer le losartan seul ou en association par un autre sartan selon les recommandations de dose proposées dans le tableau ci-dessous,
- Ne pas initier de traitement à base de losartan seul ou en association dans ce contexte de tension d'approvisionnement.

ANNEXE IV : Tableau d'équivalences des « sartans »

DCI	Dose de départ (mg)	Dose de départ (mg)	Dose maximale (mg)	Indications
Losartan	25	50	100	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle ; insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ; hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche
Sartan de substitution au losartan				
Irbesartan	75	150	300	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle ; atteinte rénale des patients avec un diabète de type 2
Telmisartan	20	40	80	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle ; prévention cardiovasculaire en présence d'une maladie cardiovasculaire athérombotique connue ou d'un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles
Candesartan	4 à 8	16	32	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle ; insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique
Valsartan	80	160	320	<ul style="list-style-type: none"> Hypertension artérielle ; ost infarctus du myocarde récent ; insuffisance cardiaque



Pratiques anticoncurrentielles: la Commission ouvre une procédure formelle d'examen sur les pratiques tarifaires d'Aspen Pharma concernant des médicaments contre le cancer

Bruxelles, le 15 mai 2017

M^{me} Margrethe **Vestager**, commissaire chargée de la politique de concurrence, a fait la déclaration suivante à ce sujet: *«En cas de maladies graves, il peut arriver que la vie des patients dépende de la disponibilité de certains médicaments. Les sociétés qui les produisent devraient voir leurs efforts récompensés, de sorte qu'elles soient incitées à en poursuivre la production. Mais lorsque le prix d'un médicament augmente soudainement de plusieurs centaines de pour-cent, il y a matière pour la Commission à enquêter. Plus précisément, dans la présente affaire, nous allons évaluer si Aspen enfreint les règles de concurrence de l'UE en facturant des prix excessifs pour un certain nombre de médicaments.»*

L'enquête porte sur les pratiques tarifaires d'Aspen concernant des médicaments de niche contenant les principes pharmaceutiques actifs chlorambucil, melphalan, mercaptopurine, tioguanine et busulfan. Les médicaments en question sont utilisés dans le traitement du cancer, notamment des tumeurs du sang. Ils sont vendus sous différentes formules et sous de multiples marques. Aspen a acquis ces médicaments après l'expiration des brevets les protégeant.

La Commission enquêtera sur des informations selon lesquelles Aspen aurait imposé des hausses de prix excessives et injustifiées, atteignant plusieurs centaines de pour-cent du prix initial. Selon les informations dont dispose la Commission, la société aurait, par exemple, menacé de retirer du marché les médicaments en question dans certains États membres afin d'imposer ces hausses de prix et aurait même mis sa menace à exécution dans certains cas.

Le comportement d'Aspen pourrait constituer une violation des règles de l'UE en matière d'ententes et d'abus de position dominante [article 102 du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne (TFUE) et article 54 de l'accord sur l'Espace économique européen (EEE)], qui interdisent l'imposition de prix ou d'autres conditions de transaction «non équitables».

L'enquête concerne l'ensemble du territoire de l'EEE à l'exception de l'Italie, l'autorité italienne de la concurrence ayant déjà adopté, à l'encontre d'Aspen, une [décision constatant une infraction](#), le 29 septembre 2016.

Il s'agit de la première enquête de la Commission portant sur des pratiques tarifaires excessives dans l'industrie pharmaceutique.

La Commission va à présent procéder, en priorité, à une enquête approfondie. L'ouverture d'une procédure formelle ne préjuge pas de l'issue de l'enquête.

Contexte

Aspen est une société pharmaceutique mondiale dont le siège se trouve en Afrique du Sud. Elle possède plusieurs filiales dans l'EEE.

Dans l'UE, les autorités nationales ont le droit d'adopter des règles relatives à la fixation du prix des médicaments et de décider des traitements qu'elles souhaitent rembourser dans le cadre de leur système de sécurité sociale. Chaque pays mène ses propres politiques en matière de tarification et de remboursement des produits pharmaceutiques, en fonction de ses besoins tant économiques que sanitaires. La fixation du prix des médicaments princeps brevetés est fortement réglementée. En ce qui concerne les médicaments non protégés par un brevet, les États membres peuvent non seulement influencer directement sur le prix des génériques, mais également encourager la concurrence afin d'obtenir des prix inférieurs. Par conséquent, les prix ont généralement tendance à diminuer considérablement lorsqu'un médicament n'est plus protégé par un brevet. Toutefois, dans la présente enquête, la Commission dispose d'éléments indiquant qu'il y a eu des augmentations de prix très importantes pour des médicaments non protégés par un brevet.

ANNEXE VI : Ententes et abus de position dominante d'ASPEN : Acceptation des engagements d'ASPEN d'une réduction de 73% des prix de ces médicaments.



Commission européenne - Communiqué de presse



Ententes et abus de position dominante: la Commission accepte les engagements offerts par Aspen de réduire de 73 % les prix de six médicaments anticancéreux dont le brevet est arrivé à expiration pour répondre à ses préoccupations quant à une tarification excessive.

Bruxelles, le 10 février 2021

La Commission européenne a rendu les engagements offerts par Aspen juridiquement contraignants en vertu des règles de l'Union en matière de pratiques anticoncurrentielles. Aspen doit réduire en moyenne de 73 % les prix qu'elle pratique en Europe pour six médicaments anticancéreux essentiels. En outre, l'entreprise doit garantir pendant une longue période la continuité de l'approvisionnement en ces médicaments dont le brevet est arrivé à expiration.

Margrethe **Vestager**, vice-présidente exécutive chargée de la politique de concurrence, a déclaré: «*À la suite de la décision prise aujourd'hui, Aspen doit réduire de manière drastique ses prix dans toute l'Europe pour six médicaments qui sont essentiels pour traiter certaines formes graves de cancers du sang, dont le myélome et la leucémie. Certains patients, y compris des enfants en bas âge, dépendent de ces médicaments pour leur traitement. Les engagements offerts par Aspen permettront aux systèmes de santé européens d'économiser plusieurs dizaines de millions d'euros et garantiront la disponibilité de ces médicaments essentiels. La décision prise aujourd'hui adresse un signal fort aux autres entreprises pharmaceutiques occupant une position dominante, leur rappelant qu'elles ne doivent pas se livrer à des pratiques tarifaires abusives visant à exploiter nos systèmes de santé.*»

Aspen a cherché à répondre aux préoccupations de la Commission en proposant une série d'engagements. En [juillet 2020](#), la Commission a consulté les parties prenantes afin de vérifier si les engagements proposés étaient de nature à supprimer ses préoccupations en matière de concurrence. À la lumière des résultats de la consultation des acteurs du marché, Aspen a apporté certains ajustements aux engagements qu'elle avait proposés.

La Commission a constaté que les engagements définitifs d'Aspen offrent une solution rapide, globale et durable aux problèmes de concurrence qu'elle avait identifiés et les a donc rendus juridiquement contraignants.

Les engagements d'Aspen prévoient que:

1. Aspen réduira ses prix dans toute l'Europe pour les six médicaments anticancéreux d'environ 73 % en moyenne, ce qui est en moyenne inférieur aux prix de 2012, avant le début de ses hausses de prix;
2. au cours dix prochaines années, Aspen ne pourra dépasser ces prix réduits. Ceux-ci commenceront à entrer en vigueur dès octobre 2019; et
3. Aspen garantira l'approvisionnement en ces médicaments au cours des cinq prochaines années puis, durant une période supplémentaire de cinq ans, soit poursuivra l'approvisionnement, soit mettra son autorisation de mise sur le marché à la disposition d'autres fournisseurs.

Les engagements resteront en vigueur pendant dix ans. Sous la supervision de la Commission, un mandataire sera chargé de contrôler la mise en œuvre et le respect des engagements.

ANNEXE VII : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement du portail DP-ruptures de mai 2021

Catégories de médicaments(par classe ATC1)	Tous médicaments (1)					
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Nombre de déclarations créées	Nombre de déclarations levées	Taux de réponse instantanée (4)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	19	1 886	1,0%	59 085	44 271	50,4%
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	7	476	1,5%	23 590	24 439	70,6%
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	16	3 055	0,5%	50 565	25 113	83,9%
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	8	546	1,5%	24 830	14 260	0,0%
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	2	737	0,3%	3 615	1 489	92,9%
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	1	224	0,4%	2 205	2 597	0,3%
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	2	972	0,2%	2 203	162	91,1%
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	-	511	0,0%	-	-	-
MUSCLE ET SQUELETTE	2	569	0,4%	4 588	5 342	91,9%
SYSTEME NERVEUX	24	2 364	1,0%	61 069	33 843	37,2%
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	-	62	0,0%	-	-	-
SYSTEME RESPIRATOIRE	4	765	0,5%	6 020	7 231	88,7%
ORGANES SENSORIELS	5	290	1,7%	9 127	14 521	77,9%
DIVERS	1	293	0,3%	1 651	1 154	0,0%
pas de classe ATC	-	-	-	-	-	-
Total général	91	12 750	0,7%	248 548	174 422	53,7%
*dont Vaccins	-	59	0,0%	-	-	-

Nombre de pharmacies déclarantes

19 275

(1) Indicateurs calculés pour les déclarations créées ou levées sur le mois en cours. Chiffres consolidés pour 318 laboratoires exploitants

(2) Produits manquants pendant au moins 72 heures pour au moins 5% des pharmacies déclarant à un laboratoire (-> pharmacies raccordées à DP-Ruptures via leur logiciel métier)

(3) Nombre total de codes CIP commercialisés sur le circuit ville

(4) Réponse immédiate apportée au dispensateur par le laboratoire exploitant abonné au service DP-Ruptures

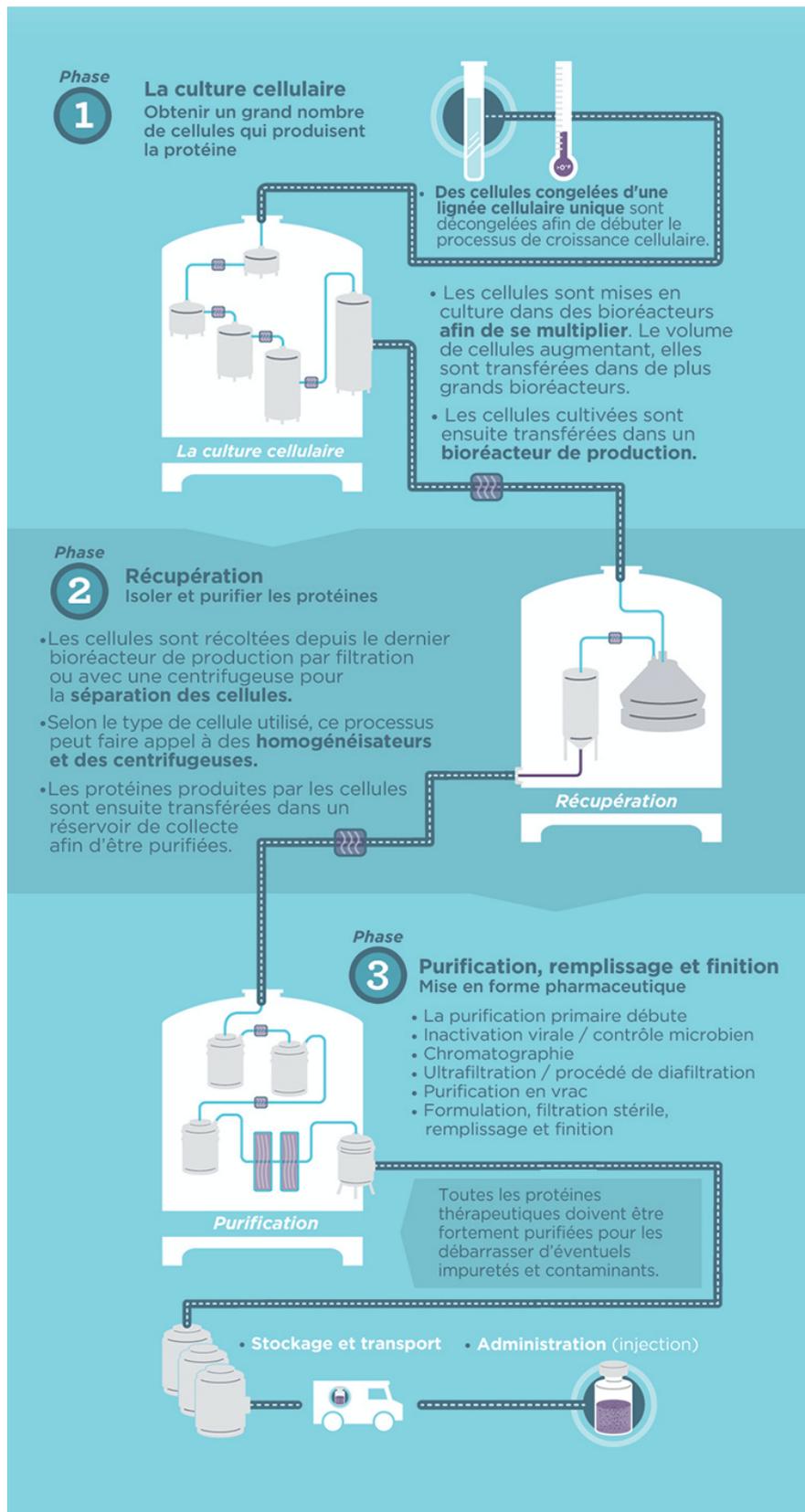
ANNEXE VIII : Liste des médicaments en rupture ou en tension d'approvisionnement sur le site de l'ANSM

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z

A

Med	18/02/2021 - ACIDE ACETYLSALICYLIQUE MYLAN 100 mg, comprimé gastro-résistant	Tension d'approvisionnement
Med	18/09/2020 - ACIDES AMINES POUR LEUCINOSE DECOMPENSEE AP-HP, solution pour perfusion	Rupture de stock
Med	11/05/2020 - ACLOTINE 100 UI/mL, poudre et solvant pour solution injectable, format 1000 UI	Tension d'approvisionnement
Med	08/06/2020 - ADIAZINE 500 mg, comprimé	Remise à disposition
Med	20/02/2018 - AKYNZEO 300 mg/0,5 mg, gélule – Tensions d'approvisionnement	Tension d'approvisionnement
Med	08/10/2020 - ALENDRONATE 10 mg, comprimé	Rupture de stock
MDS	28/10/2020 - ALFALASTIN 33,33 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable	Remise à disposition
Med	14/08/2020 - ALKERAN 50 mg/10 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral (I.V.) – Rupture de stock	Rupture de stock
Med	16/11/2020 - ALKONATREM 150 mg, gélule (Chlorhydrate de déméclocycline)	Rupture de stock
Med	15/02/2017 - ALTIM 3,75 mg/1,5 ml, suspension injectable en seringue pré-remplie	Rupture de stock
Med	03/03/2021 - ALUNBRIG 30 mg, comprimé pelliculé	Remise à disposition
Med	07/12/2020 - ALYOSTAL VENIN D'ABEILLE APIS MELLIFERA 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable ALYOSTAL VENIN D'ABEILLE APIS MELLIFERA 550 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable	Rupture de stock
Med	15/09/2020 - ALYOSTAL VENIN DE GUEPE POLISTES 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable ALYOSTAL VENIN DE GUEPE POLISTES 550 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable- Rupture de stock - Venin de guêpe Polistes spp 550 microgrammes, poudre pour solution injectable	Tension d'approvisionnement
Med	23/02/2021 - ALYOSTAL VENIN DE GUEPE VESPULA 110 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable ALYOSTAL VENIN DE GUEPE VESPULA 550 microgrammes, poudre et solvant pour solution injectable	Rupture de stock
Med	10/12/2020 - AMETYCINE 10 mg poudre pour solution injectable et AMETYCINE 40 mg, poudre pour solution pour irrigation vésicale – Rupture de stock	Rupture de stock

ANNEXE IX : Processus standard de fabrication d'un bio-médicament



ANNEXE X : Guide d'aide à la déclaration d'une rupture de l'ANSM : comment déclarer ?



III- COMMENT DECLARER ?

Les laboratoires déclarent une rupture de stock ou un risque de rupture de stock d'un MITM à l'aide de la fiche de déclaration disponible sur le site de l'ANSM au chemin suivant :

https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Formulaires-et-demarches-Medicaments#folder_47470

La fiche de déclaration est à retourner par e-mail à l'adresse suivante : rupture-stock@ansm.sante.fr.

Il est rappelé que la déclaration à l'autorité de santé est de la responsabilité du laboratoire.

IV- COMMENT SE PRESENTE LA NOUVELLE FICHE DE DECLARATION DE RUPTURE DE STOCK OU DE RISQUE DE RUPTURE DE STOCK D'UN MITM (médicament d'intérêt thérapeutique majeur) ?

• Volet 1 : Informations immédiatement disponibles

- Certaines rubriques doivent OBLIGATOIREMENT être complétées. Elles sont identifiées par les zones blanches dans la fiche (rubriques 1, 2, 3, 4, 5 et 6 complètes).
- Le volet 1 fera l'objet à réception, d'une recevabilité administrative par l'ANSM afin de vérifier que tous les rubriques obligatoires sont correctement renseignées. Dans le cas contraire, la déclaration sera rejetée.

Précisions sur les différentes rubriques :

- Volet 1, Rubrique 2 : le code ATC est à renseigner dans son intégralité.
- Volet 1, Rubrique 5 : le contexte de la cause de la rupture doit préciser le site de production.
- Volet 1, Rubrique 7 : possibilité de cocher un des deux items « Ville », « Hôpital » ou les deux.

• Volet 2 : Informations complémentaires à fournir au maximum dans les 48h pour les MITM à caractère Indispensable et dans les 5 jours ouvrés maximum pour les autres MITM

- Le volet 1 s'il est complété par les rubriques 7 et 8 après envoi du volet 1, doit être joint au volet 2 et complété lors de l'envoi de ce dernier.
- Dans le cas où l'ANSM considère que le volet 2 ne serait pas nécessaire (signalement clôturé en l'absence de rupture avérée), les laboratoires en seront explicitement informés dans les 48h après réception du volet 1.
- Les volets 1 et/ou 2 peuvent faire l'objet d'une déclaration initiale (pour la première fois) ou d'un suivi à la déclaration initiale, à la demande de l'ANSM ou si le déclarant souhaite soumettre des informations complémentaires qu'il n'avait pas lors de la déclaration initiale.

Précisions sur les différentes rubriques :

- Volet 2, Rubrique 1 : « Hors AMM justifié » par des recommandations des sociétés savantes à fournir.
- Volet 2, Rubrique 2.c : l'intitulé de cette rubrique concerne la possibilité pour l'exploitant qui déclare le risque de rupture ou la rupture de recourir à des stocks de la même spécialité destinés à d'autres pays.

ANNEXE XI : Fiche de déclaration de rupture de stock volet 1

<p>ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)</p>	à retourner par e-mail à l'adresse : rupture-stock@ansm.sante.fr
VOLET 1	
Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5	
Ce formulaire doit être rempli pour une seule spécialité ou gamme de spécialités. Si une gamme est concernée, remplir les paragraphes 2-3-6-7 pour chaque spécialité de la gamme.	
Version de la déclaration: <input type="checkbox"/> initiale <input type="checkbox"/> suivi – référence ANSM du dossier : aaaa-RS-xxxx	
1. Informations générales Nom et adresse de l'exploitant : _____ (Lieu d'exercice du pharmacien responsable) Pharmacien responsable : _____ Personne en charge du dossier : _____ (le cas échéant) Tél : _____ Tél : _____ Tél portable : _____ Tél portable : _____ Mail : _____ Mail : _____ Date de déclaration par l'exploitant : Cliquez ici pour entrer une date.	
2. Informations produit • Dénomination exacte du produit (selon l'AMM), présentation : _____ • DCI : _____ • Code ATC du produit : _____	
3. Indications thérapeutiques du produit • Préciser les indications pour lesquelles la rupture ou le risque de rupture du médicament entraîne un risque de santé publique : _____ _____ _____ _____	
4. Alternative(s) • Avez-vous connaissances de l'existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses ? Ville : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, lesquelles : _____ Hôpital : <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui, lesquelles : _____	

<p>ANSM – Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)</p>	à retourner par e-mail à l'adresse : rupture-stock@ansm.sante.fr
VOLET 1	
Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5121-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5	
Ce formulaire doit être rempli pour une seule spécialité ou gamme de spécialités. Si une gamme est concernée, remplir les paragraphes 2-3-6-7 pour chaque spécialité de la gamme.	
Version de la déclaration: <input type="checkbox"/> initiale <input type="checkbox"/> suivi – référence ANSM du dossier : aaaa-RS-xxxx	
5. Cause de la rupture ou du risque de rupture • Préciser la ou les causes de la rupture en détaillant le contexte _____ _____ _____	
6. Distribution en France de la spécialité <input type="checkbox"/> Ville o Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : _____ o Part de marché : _____ <input type="checkbox"/> Hôpital o Volume mensuel moyen de vente (en boîtes, en flacons...) : _____ o Part de marché : _____	
7. Rupture ou risque de rupture <input type="checkbox"/> Ville o Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : _____ o Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. o (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. o Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. _____ <input type="checkbox"/> Hôpital o Stock disponible chez l'exploitant (au jour de la déclaration) : _____ o Date prévisionnelle de début de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. o (Uniquement si rupture avérée) Date prévisible de fin de la rupture ou durée estimée de la rupture : Cliquez ici pour entrer une date. o Dates et quantités des prochains approvisionnements prévus : Cliquez ici pour entrer une date. _____	
8. Distribution hors France de la même spécialité <input type="checkbox"/> Hors UE Pays : _____ <input type="checkbox"/> UE Pays : _____	
Date et Signature du Pharmacien Responsable : Cliquez ici pour entrer une date. _____	

ANNEXE XII : Fiche de déclaration de rupture de stock volet 2

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)
VOLET 2
 Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5124-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

à retourner par e-mail à l'adresse : rupture-stock@ansm.sante.fr

Version de la déclaration: initiale suivi - référence ANSM du dossier : **8888 -RS- xxx**

1. Pour chaque indication pour laquelle la rupture du médicament entraine un risque de santé publique, préciser les alternatives disponibles

• Indication(s) de l'AMM : (dupliquer le champ autant de fois qu'il existe d'indications)

• Votre produit fait-il l'objet d'un PGP? non oui

o Si non : justifier l'absence de PGP : _____

o Si oui : transmettre les éléments du PGP prévoyant les mesures palliatives _____

Existence d'une ou plusieurs alternatives médicamenteuses _____

Ville : non oui

Si oui, lesquelles : (dénomination complète et parts de marché estimées incluant les spécialités génériques) _____

Hôpital : non oui

Si oui, lesquelles : (dénomination complète et parts de marché estimées, incluant les spécialités génériques) _____

• Existe-t-il un usage hors AMM justifié? non oui

2. Solutions palliatives proposées

a. Possibilité de contournement

1 - quantitatif : non oui
 Si oui, expliciter les modalités prévues _____

2 - qualitatif : non oui
 Si oui, expliciter les modalités prévues _____

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 Fiche de déclaration de rupture de stock ou de risque de rupture de stock d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)
VOLET 2
 Code de la santé publique : articles L. 5111-1, L. 5121-29 à L. 5124-32, R. 5124-48-1, R. 5124-49-1, R. 5124-49-4 et R. 5124-49-5

à retourner par e-mail à l'adresse : rupture-stock@ansm.sante.fr

3 - restriction du circuit de distribution uniquement à la ville uniquement à l'hôpital

b. Possibilité de report vers d'autres dosages ou d'autres formes disponibles de la même spécialité au sein de votre laboratoire _____

c. Possibilité de recours à des stocks disponibles d'une même spécialité initialement destinés à d'autres marchés de UE ou hors UE, pour le marché français (mise à disposition/importation) _____

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité : _____

- Type d'AMM : _____

- spécialité identique non oui (si non, préciser : dispositif d'administration différent, présentation différente...)

d. Possibilité de recours à une autre spécialité disponible à l'étranger (spécialité qui n'appartient pas à votre laboratoire) _____

Investigation en cours : non oui

- Nom de la spécialité : _____

- Type d'AMM : _____

- spécialité identique non (si non, préciser la différence) oui

e. Possibilité de re-mobilisation de stocks (hôpitaux, grossistes-répartiteurs) _____

f. Autres _____

ANNEXE XIII : Information sécurité patient : fiche d'urgence de l'ANSM en approvisionnement de MITM durant la pandémie de covid 19



COVID-19 : importation / mise à disposition
du médicament []
Attention aux erreurs médicamenteuses

A l'attention des pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

En accord avec l'ANSM, dans le cadre de la pandémie de COVID-19, les laboratoires [] mettent à disposition à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité [] en provenance de []

ATTENTION : la spécialité importée ne fait pas l'objet d'un contre étiquetage en français.

Pour prévenir un risque d'erreurs médicamenteuses, vous trouverez ci-dessous des informations sur cette spécialité

Nous vous demandons de les mettre à disposition IMPÉRATIVEMENT des professionnels de santé qui vont administrer le médicament aux patients

Photo du médicament importé (conditionnement primaire)	Conditionnement secondaire

	Médicament français	Médicament importé de []
Dénomination commerciale	[]	[]
DCI	[]	[]
Concentration	[]	[]
Volume du flacon	[]	[]
Quantité totale de principe actif par flacon	[]	[]

Informations complémentaires à porter à la connaissance des professionnels de santé (Date d'expiration, nouveaux excipients à effet notoire, nouvelles modalités d'administration...) : []

Nous vous informons que le laboratoire [] assure la responsabilité des lots importés de ce médicament, notamment en ce qui concerne la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Contact avec le laboratoire : []

Nom, prénom : Masse Stéphane

**Titre de la thèse : LA pénurie des médicaments, un enjeu de santé publique.
Causes, conséquences et outils pour y remédier.**

Résumé de la thèse

Les pénuries des médicaments ne cessent de s'intensifier depuis des décennies. De nos jours, il est primordial d'essayer d'enrayer ce processus qui fait de la France un pays dépendant de la mondialisation.

De nombreux outils tel que le DP-rupture sont en développement sans oublier les accords européens afin d'atteindre un phénomène de centralisation et d'autosuffisance.

Les exportations et importations, les difficultés de production avec un manque d'usine de fabrication sur le territoire qui crée un manque de capacité de production, la diminution du coût de revient des anciens médicaments au profits des nouveaux qui ne font que consolider le phénomène de libre circulation vers des pays aux prix plus avantageux, les normes ne cessant d'augmenter avec des contrôles devenant drastiques, des augmentations trop importantes de l'utilisation de médicaments ne font qu'accroître le problème.

Il faudrait revoir l'enjeu de la fabrication des médicaments pour garantir l'un des systèmes de santé les plus forts au monde plutôt que de maintenir un système fondé sur le profit et ne faisant que ternir l'image de la santé.

Mots-clés : Pénurie, cause, outils, exportation, industrie, économie, mondialisation.

Président du jury : Pascal Sonnet - Docteur en Pharmacie - Professeur des universités - Directeur du laboratoire AGIR à l'UPJV d'Amiens

Directeur de thèse : Gilles Mairesse - Maître de conférence

Membre : Massiva Djafour - Docteur en Pharmacie

Date et lieu de la soutenance : Le 8 juin 2022 à Amiens