La réalité du problème

Chaque année, de plus en plus de médicaments manquent en officine et à l'hôpital. Les pouvoirs publics mettent en place des mesures pour pallier ces pénuries dues en partie aux conditions de production.

Pénuries de médicament : un écosystème complexe

Anaëlle Scheer
Interne en pharmacie

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

« *Votre médicament est en rupture, je ne suis pas en mesure de vous le commander ni de vous dire quand il sera à nouveau disponible.* » Cette phrase a été entendue par 31 % des Français au moins une fois, au moment de récupérer un médicament ou un vaccin à la pharmacie [32].

Au cours des dernières années, le sujet des pénuries de médicaments est devenu un problème majeur et récurrent, de plus en plus mis en lumière dans les médias – en particulier au cours de la crise du Covid-19 – et participe d'une méfiance à l'égard de l'industrie pharmaceutique et des pouvoirs publics. Ce sujet est toutefois antérieur à la pandémie, puisqu'en 2019 déjà, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) faisait état de 1 200 signalements pour rupture ou risque de rupture, soit 30 fois plus qu'en 2008. Selon l'agence, le nombre de ces signalements a plus que doublé entre 2012 et 2016.

La France ne fait pas figure d'exception : entre 2000 et 2018, les pénuries notifiées dans l'Union européenne ont augmenté d'un facteur 20, avec une tendance à la hausse particulièrement marquée pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Il est à noter que ces pénuries concernent particulièrement des médicaments dits « anciens », dont les brevets sont tombés depuis plusieurs années dans le domaine public – au premier plan des antibiotiques et des anticancéreux. Malgré les nombreux rapports et propositions sur le sujet, les pénuries de médicaments et de vaccins restent un problème majeur, protéiforme et impliquant de nombreux acteurs aux intérêts parfois divergents.

Définitions générales

En amont de la pénurie, qui est un terme générique et dont les contours sont mal délimités, on distingue les ruptures de stock des ruptures d'approvisionnement, codifiées et encadrées par des textes de loi.

Tension d'approvisionnement

Une tension d'approvisionnement signifie que les stocks de médicaments sont disponibles mais que les quantités sont insuffisantes pour couvrir les besoins, et peut aboutir à une rupture.

Rupture de stock

Définie par le décret du 20 juillet 2016, une rupture de stock désigne l'impossibilité pour la firme pharmaceutique d'exploiter ou de fabriquer un médicament, en raison d'un défaut de matières premières ou d'une non-conformité relative à la qualité. Suivant le produit

concerné, les conséquences peuvent être nationales, européennes ou internationales.

Rupture d'approvisionnement

Définie par le décret du 28 septembre 2012, une rupture d'approvisionnement désigne quant à elle l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur (PUI) de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après la commande. Elle peut être secondaire à une rupture de stock ou à des difficultés dans la chaîne d'approvisionnement ; dans cette deuxième situation, elle peut donc préférentiellement toucher certains territoires. À la différence de la rupture de stock, cette définition met donc l'accent sur la dimension sanitaire.

Pénurie

Le terme de pénurie, quant à lui, n'apparaît dans le Code de la santé publique que pour désigner les « *plans de gestion de pénuries* » en vigueur depuis 2017, et dont il ne sera pas question dans cet article.

Causes

Si ces ruptures sont si complexes dans leur gestion, c'est qu'il s'agit d'un problème d'ampleur mondiale et dont les causes, nombreuses, impliquent des acteurs divers à tous les niveaux de la chaîne du médicament. La typologie des causes de pénuries est dominée par trois facteurs majoritaires qui ressortent des différents rapports sur ce sujet :

- des dysfonctions sur la chaîne du médicament ;
- des facteurs économiques ;
- des causes réglementaires.

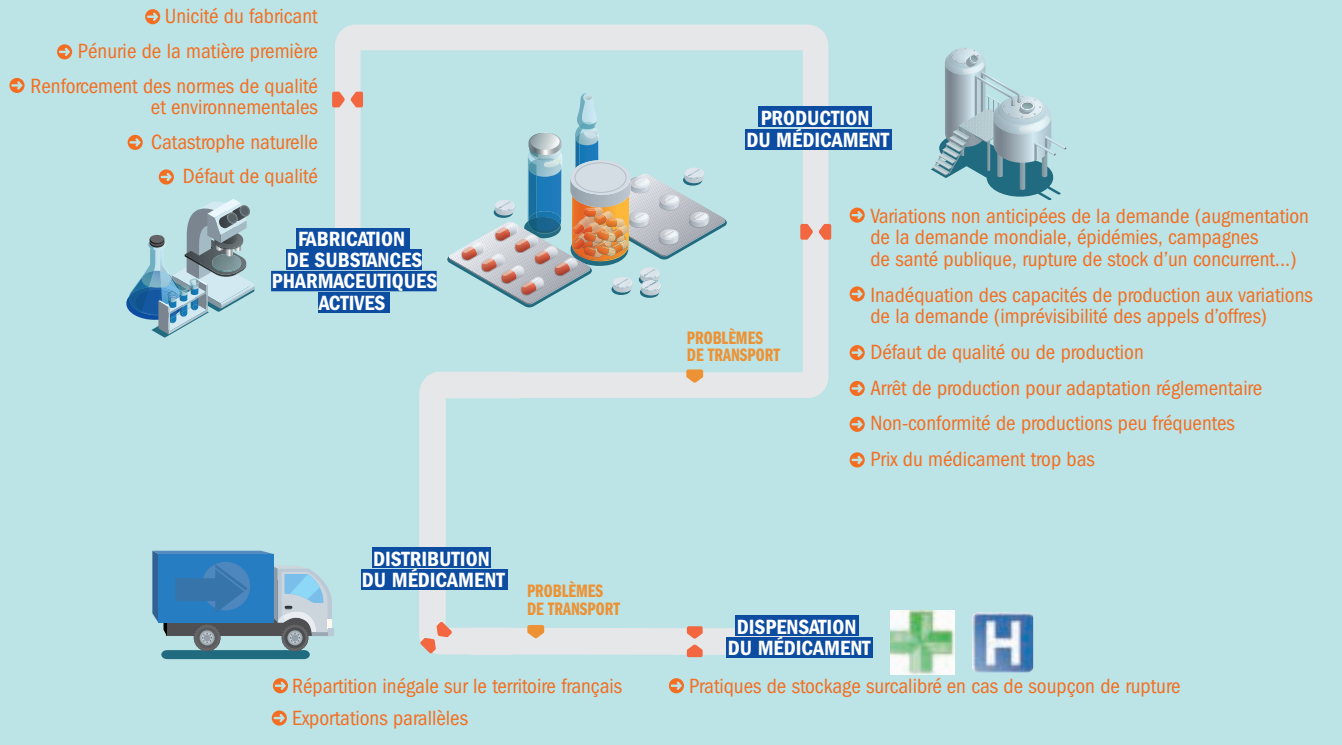
Une chaîne d'approvisionnement fragile et faisant intervenir de nombreux acteurs

L'origine des pénuries peut être aussi bien liée à un défaut de qualité de matières premières à usage pharmaceutique qu'à des incidents de production ou encore à des capacités de production insuffisantes. L'éclatement de la production médicamenteuse entre différents acteurs et la mondialisation du marché pharmaceutique font apparaître de nombreuses vulnérabilités dans le circuit. Celui-ci est composé comme suit, de l'amont vers l'aval : producteurs (de substances actives et du produit fini), grossistes-répartiteurs et dépositaires (seuls les premiers sont propriétaires de leur stock), dispensateurs (officines ou hôpitaux) (figure 1).

La fabrication de substances actives, dans le respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practices,* GMP), se fait sous l'autorité des agences de

figure 1

Vulnérabilité de la chaîne d'approvisionnement, de la fabrication à la dispensation du médicament



Source : Les Entreprises du médicament (Leem), février 2019.

police sanitaire. Dans une logique de rationalisation des coûts, cette étape a été largement délocalisée : 60 à 80 % des substances actives pharmaceutiques sont actuellement fabriquées en dehors de l'Union européenne – particulièrement en Chine et en Inde –, alors que cette proportion s'élevait à 20 % il y a trente ans [27]. Au terme du rapport Biot [8], il est précisé que si la délocalisation de la production de substances actives pharmaceutiques n'est pas intrinsèquement responsable de l'augmentation du risque de pénuries, elle est néanmoins à l'origine d'une situation de tension sur l'ensemble de la chaîne en aval. Il est estimé qu'actuellement les ruptures d'approvisionnement en principes actifs sont en cause dans 20 à 30 % des pénuries.

La concentration des productions par un nombre limité d'entreprises – une stratégie industrielle largement déployée – fait qu'en cas de non-conformité sur un principe actif, l'ensemble de la chaîne en aval se retrouve à l'arrêt selon le principe de l'effet domino.

L'interdépendance des acteurs, la concentration et la délocalisation de la production à des milliers de kilomètres sont autant de failles potentielles dans l'approvisionnement, et rendent celui-ci particulièrement vulnérable aux aléas, qu'ils soient politiques, climatiques, logistiques ou industriels. L'exemple de la pandémie de Covid-19 a illustré toutes les tensions d'approvisionnement à chaque étape de la chaîne, en particulier pour les curares utilisés en réanimation : une augmentation exponentielle de la demande en produits ayant déjà fréquemment fait l'objet de ruptures hors situation de crise, adossée à une production mondialisée et à flux tendu visant à limiter les coûts.

Par ailleurs, la mission d'information sur les pénuries de médicaments réalisée par le Sénat en 2018 fait état d'un fort climat de défiance et de nombreux « points de frictions » entre les maillons de cette chaîne, et d'un manque de transparence qui entrave la coopération optimale en vue de leur mission de santé publique.

Le poids des facteurs économiques, entre réduction des dépenses de santé et stratégie industrielle

Les facteurs économiques sont une cause centrale, résultant de la « *priorisation des objectifs économiques face aux enjeux de santé publique* » [15], et qui implique aussi bien les pouvoirs publics que les industriels du médicament. Ainsi, dans un contexte de forte contrainte sur les dépenses allouées aux médicaments et de l'arrivée sur le marché de thérapeutiques innovantes et coûteuses, priorité a été donnée par les autorités de santé à la maîtrise des coûts. Interrogé sur la question, le Leem (Les Entreprises du médicament) concède que « *les petites entreprises qui fournissent le marché international avec une seule ou quelques lignes de production, lorsqu'une tension survient du fait d'un accroissement de la demande, vont approvisionner en priorité les pays qui pratiquent les tarifs les plus élevés* » [15]. Se joue donc la question du prix du médicament, jugé trop bas en France par les industriels par rapport aux pays comparateurs, en particulier en ce qui concerne les médicaments dits « anciens », dont le brevet est tombé dans le domaine public. Dès lors apparaît de la part des industriels un désintérêt pour ces médicaments désormais non rentables, bien que certains d'entre eux soient considérés comme des « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur » (exemple de la benzathine penicilline, dont l'arrêt de commercialisation a été décidé par Sanofi en 2014). Dans ce contexte, il est important de souligner que les pénuries restent exceptionnelles pour les médicaments innovants, sur lesquels les entreprises ont centré leur activité afin de pérenniser leur rentabilité.

Les laboratoires pharmaceutiques avancent également l'existence d'un « effet de ciseaux » concernant ces molécules anciennes : la baisse continue des prix est corrélée à une hausse des coûts de production, notamment en raison de l'inflation des normes réglementaires (voir ci-après).

En outre, l'achat des médicaments en milieu hospitalier *via* les appels d'offres concourt également au phénomène de pénurie en créant des monopoles et un surcoût majeur tant pour les hôpitaux que les laboratoires. Dans ce cadre, les achats se font essentiellement *via* des groupements (au premier lieu desquels l'Union des hôpitaux pour les achats, dit UniHA), afin d'obtenir des prix avantageux auprès des fournisseurs : il en découle une raréfaction de ces derniers. Si le fournisseur en situation de « mono-sourcing[1] » devient défaillant, il est très difficile pour les établissements de s'approvisionner, et cela les expose à un surcoût financier.

En marge de ces différentes causes, la pratique des exportations parallèles reste toutefois un facteur qui déstabilise l'approvisionnement et aggrave le risque de rupture. En accord avec le principe de libre circulation des marchandises au sein de l'Union européenne, il s'agit de l'achat de médicaments par les grossistes-répartiteurs dans un État membre où les prix sont bas, en vue de leur revente dans un pays où le marché pharmaceutique est plus rémunérateur.

Un environnement réglementaire exigeant et faiblement ajustable

Le poids des normes réglementaires sur les industriels du médicament a connu une croissance continue au cours des dernières années, et les contraintes qui en découlent seraient responsables de 10 % des ruptures. Les bonnes pratiques de fabrication (BPF), définies par la directive 2003/94/CE, sont une référence à laquelle doivent se conformer les industriels lors de la production et du contrôle des médicaments. Elles font l'objet d'inspections de la part des autorités sanitaires, en plus des contrôles effectués par le fabricant. Le problème majeur qui se pose ici est celui d'un

1. Seul approvisionneur.

défaut d'harmonisation et de reconnaissance entre ces textes d'un pays à l'autre : ainsi, un même site industriel peut faire l'objet de plusieurs inspections de différentes autorités (jusqu'à 200 pour certaines entreprises multinationales). L'insuffisance de coordination entre agences sanitaires et de définition du niveau d'exigence rend très difficile l'interchangeabilité des flux de médicaments en cas de survenue d'une rupture sur un des marchés. Dans le cas où une rupture est effective, compte tenu du poids des contraintes réglementaires, il est quasi impossible de réorganiser *de novo* une production alternative. Il faut ici également citer le cas des médicaments injectables : cette galénique requiert une forte technicité et fait l'objet de normes réglementaires plus contraignantes que les formes orales. Au cours de la période 2012-2018, les injectables représentaient 50 à 60 % des ruptures [8].

Les BPF imposent également au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'obtenir une autorisation de modification de son dossier d'AMM. Cette variation doit être approuvée par l'autorité ayant délivré l'AMM, et ce dans chacun des pays dans lequel le médicament est enregistré, selon la procédure de variation. Ces modifications ont des origines diverses et font suite à des améliorations de techniques (des spécifications de méthodes analytiques établies par *La Pharmacopée européenne*, méthode de traitement de l'eau ou de l'air plus adaptée) ou encore à des changements dans le processus industriel (changement du site de synthèse, de la taille du lot…). Celles-ci peuvent ne pas être connues lors de la phase de développement technique du médicament et leur anticipation n'est que peu, voire pas, envisageable. L'Académie de pharmacie souligne dans son rapport du 20 juin 2018 un alourdissement du régime des variations au niveau mondial, même s'il est très rare qu'elles soient refusées. De plus, le niveau de précision requis dans la description des changements est très différent d'un État à l'autre, et les délais d'approbation ne sont pas coordonnés. De fait, les approbations obtenues successivement (en raison d'AMM indépendantes) dans les différents États membres sont à l'origine d'une période de transition qu'il est nécessaire de gérer. Cette période peut durer plusieurs mois et oblige à une gestion de stocks différente, qui peut complexifier l'approvisionnement dans différents pays.

Par ailleurs, pour les médicaments enregistrés selon une procédure européenne, les pratiques de dispensation étant différentes d'un pays à l'autre, il reste difficile d'atteindre un parfait degré d'harmonisation. Les règles nationales encadrant le conditionnement primaire et secondaire du médicament sont en effet variables suivant les États et, en cas de tensions nécessitant une réallocation de stocks, les échanges entre pays européens deviennent donc délicats. L'instauration d'un conditionnement unique européen, proposée par la Commission européenne, serait une solution pertinente à cet égard.

Les anciens médicaments, en particulier antibiotiques et anticancéreux, sont par ailleurs majoritairement enregistrés selon une procédure nationale : de ce fait, en cas de survenue d'une modification d'AMM, tous les pays dans lesquels ils sont enregistrés doivent approuver cette demande de variation. Cela peut donc aboutir à des tensions d'approvisionnement entre les pays, dans l'hypothèse où la variation serait acceptée dans certains États membres uniquement. Ainsi, malgré la mise en place du marché unique au sein de l'Union européenne, il apparaît en réalité qu'il s'agit d'un marché morcelé avec des spécificités propres aux pays.

En outre, les normes environnementales, de qualité et de responsabilité sociale des entreprises étant plus élevées en Europe, les industriels délaissent les lignes de production sur les sites européens, au profit par exemple des pays asiatiques où la contrainte est moins forte.

D'un point de vue plus transversal, à côté de ces trois facteurs de premier plan, il faut souligner l'absence d'harmonisation et de gouvernance européenne coordonnées concernant les ruptures. En amont, les pratiques thérapeutiques et les prescriptions (dosage, durée du traitement) étant disparates au sein de l'Union, l'unification au sein d'un marché commun du médicament apparaît complexe. De la même manière, les calendriers vaccinaux ne sont pas harmonisés entre les pays et sont susceptibles d'être modifiés très soudainement. Compte tenu de la durée des cycles de production des vaccins, il peut devenir très difficile pour les industriels de s'adapter à la demande, et des tensions d'approvisionnement voire des ruptures peuvent apparaître.

L'absence de gestion des pénuries au niveau européen s'illustre également dans la constitution de stocks nationaux de façon non coordonnée, ou encore dans l'absence de définition consensuelle de la rupture d'approvisionnement. En 2018, cette définition était encadrée par un texte législatif uniquement en France, en Roumanie et en Slovénie. Par ailleurs, la notion de « médicaments d'intérêt thérapeutique majeur », introduite en 2016 en droit français, n'est également pas harmonisée au sein des États membres. Si ce qui se conçoit bien s'énonce clairement, on perçoit bien les difficultés prévisibles dans la gestion des tensions et des ruptures d'approvisionnement…

En conclusion, les pénuries de médicaments interviennent au cœur d'un écosystème complexe, morcelé et soumis à de fortes contraintes. Si le médicament n'est pas un produit comme les autres, il n'en demeure pas moins soumis aux lois du marché et à des logiques industrielles parfois contestables sur le plan de la santé publique. En l'absence de leviers économiques forts pour pérenniser les chaînes de production menacées voire encourager la relocalisation, la situation future, notamment pour les médicaments anciens, demeure très incertaine.

Les pénuries de médicaments en chiffres : recueil des données et informations

Mélanie Cachet
Directrice adjointe, Direction de l'inspection, ANSM

À l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), la surveillance et la gestion des ruptures ou risques de rupture de stock de médicaments sont assurées par la Direction de l'inspection (DI), également en charge de contrôler la mise en œuvre des bonnes pratiques de fabrication par les laboratoires pharmaceutiques pour assurer la qualité des produits de santé.

Gestion des ruptures de stock de médicaments à l'ANSM

En son sein, une équipe dédiée gère les déclarations de ruptures ou risques de rupture pour les médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « *médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie* ». Même si on estime leur nombre autour de six mille et qu'un arrêté du 27 juillet 2016[1] fixe les quatorze classes thérapeutiques contenant des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, il n'existe pas aujourd'hui de liste officielle de ces médicaments. Aux termes de cet arrêté, les laboratoires pharmaceutiques ont la responsabilité d'identifier le caractère « d'intérêt thérapeutique majeur » des spécialités qu'ils commercialisent et de déclarer annuellement auprès de l'ANSM les spécialités ainsi identifiées. L'ANSM peut toutefois leur demander de revenir sur cette évaluation.

L'action de l'ANSM porte sur les risques de rupture ou les ruptures de stock des médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur, c'est-à-dire lorsqu'un laboratoire est dans l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament, tandis qu'une rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou à usage intérieur de dispenser un médicament à un patient (figure 1).

Depuis la publication du décret du 20 juillet 2016[2], les industriels doivent informer sans délai l'ANSM de toute situation de rupture de stock d'un médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur. Cette obligation de déclaration a été précisée en 2019, dans le cadre de la feuille de route ministérielle et de la loi de financement de la sécurité sociale 2020[3] : il leur est maintenant demandé de déclarer tout risque de rupture le plus en amont possible, dès qu'ils en ont connaissance.

En mai 2021, l'ANSM a lancé la plateforme Trustmed, qui permet aux laboratoires pharmaceutiques de déclarer les ruptures ou les risques de ruptures de stock de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur et d'échanger des informations et des documents avec les équipes de l'ANSM. Parmi ces documents, l'industriel doit par exemple fournir un plan de gestion de pénuries (PGP), indiquant les mesures pouvant être mises en place pour prévenir ou pallier l'impact de

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

2. Décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments.

3. Loi du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.

figure 1

Rupture de stock, non-approvisionnement et rupture d'approvisionnement

PRODUCTION	DISTRIBUTION	APPROVISIONNEMENT
Impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament **= rupture de stock**	Non-approvisionnement d'une pharmacie (ville/hôpital)	Incapacité pour une pharmacie à dispenser un médicament à un patient **= rupture d'approvisionnement**
Matières premières, façonnage, fabrication, conditionnement…	Distributeurs, grossistes répartiteurs, transporteurs…	Pharmacie de ville et hospitalières

Source : ANSM.

rupture. Trustmed permet de recueillir des informations plus complètes et de meilleure qualité que cela n'était, grâce notamment à des champs obligatoires et des champs automatiquement renseignés. De plus, elle permet une meilleure traçabilité des déclarations et de l'historique des mesures mises en œuvre.

À la réception d'une déclaration par un industriel, l'ANSM procède en premier lieu à une analyse de risque pour le patient et évalue les mesures que le laboratoire propose ou a mises en œuvre. Le cas échéant, elle peut demander des ajustements ou encore de les compléter par d'autres actions. À titre d'exemple, ces mesures peuvent inclure :

- un contingentement quantitatif : mise en place d'une distribution limitée en quantité pour permettre une répartition harmonieuse des stocks sur tout le territoire français ;
- un contingentement qualitatif : priorisation de l'utilisation du médicament pour certaines indications pour lesquelles il n'y a pas d'alternatives et ce après consultation des représentants de patients et de professionnels de santé ;
- une restriction du circuit de distribution, par exemple uniquement aux pharmacies de ville ou uniquement aux pharmacies hospitalières ;
- la mise en place d'un stock de dépannage : réserve d'un stock très limité afin de répondre aux besoins urgents ;
- une importation de médicaments identiques ou similaires en provenance de l'étranger et autorisée à titre dérogatoire par l'ANSM ;
- la flexibilité réglementaire : dérogation ponctuelle à la réglementation du médicament autorisée par l'ANSM ;
- des recommandations de prise en charge des patients élaborées avec les représentants des professionnels de santé et des patients, dans les cas où il n'y a pas de stock ou pas suffisamment pour assurer la prise en charge habituelle des patients.

Entre mai 2021 et décembre 2021, 40 % des signalements de ruptures ou risques de ruptures de stock ont donné lieu à des mesures. Dans la majeure partie des cas, les notifications ne nécessitent pas d'actions spécifiques car elles n'ont pas d'impact sur les patients (part de marché faible, rupture de courte durée). En complément, le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021[4], entré en vigueur le 1er septembre 2021, demande aux laboratoires de détenir de façon permanente un stock de sécurité équivalent à deux mois de consommation du marché national pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur. L'ANSM peut décider d'augmenter ce stock de sécurité jusqu'à quatre mois ou de le diminuer pour des motifs précisés dans le décret.

Des contrôles, notamment au travers des inspections, et des sanctions sont également prévus afin de vérifier et de rappeler aux laboratoires pharmaceutiques leurs obligations de déclaration des ruptures et risques de ruptures, de détention de plans de gestion de la pénurie et de constitution d'un stock de sécurité.

Quelques chiffres

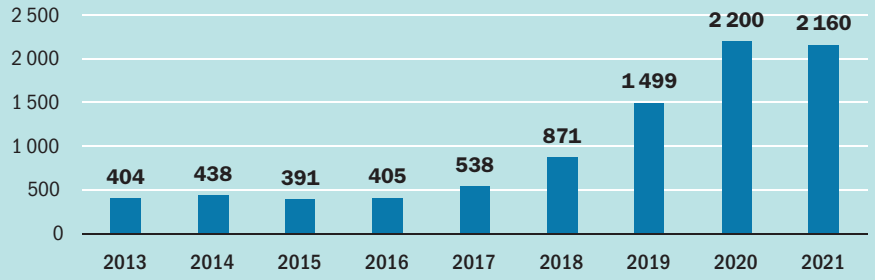
Le nombre de déclarations de ruptures ou de risques de ruptures de stock de médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur n'a cessé d'augmenter ces dernières années et a été multiplié par 5 entre 2016 et 2021. Les hausses significatives constatées à partir de 2019 s'expliquent essentiellement par la loi de financement de la sécurité sociale, qui a introduit l'obligation pour les industriels de signaler les risques de rupture le plus en amont possible, et par la pandémie de Covid-19, qui a accentué les pénuries de médicaments. Aujourd'hui, le nombre de signalements semble avoir atteint un plateau (figure 2), ce qui pourrait signifier que la politique d'anticipation maximale imposée par l'ANSM, ses actions de sensibilisation et de contrôle auprès des industriels avec un suivi et un accompagnement continus ont atteint un seuil.

Les risques de rupture et les ruptures de stock touchent essentiellement des médicaments commercialisés depuis longtemps, beaucoup moins les derniers médicaments mis sur le marché.

4. Décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national.

figure 2

Nombre de signalements de ruptures et risques de rupture de stock de 2013 à 2021



Source : ANSM.

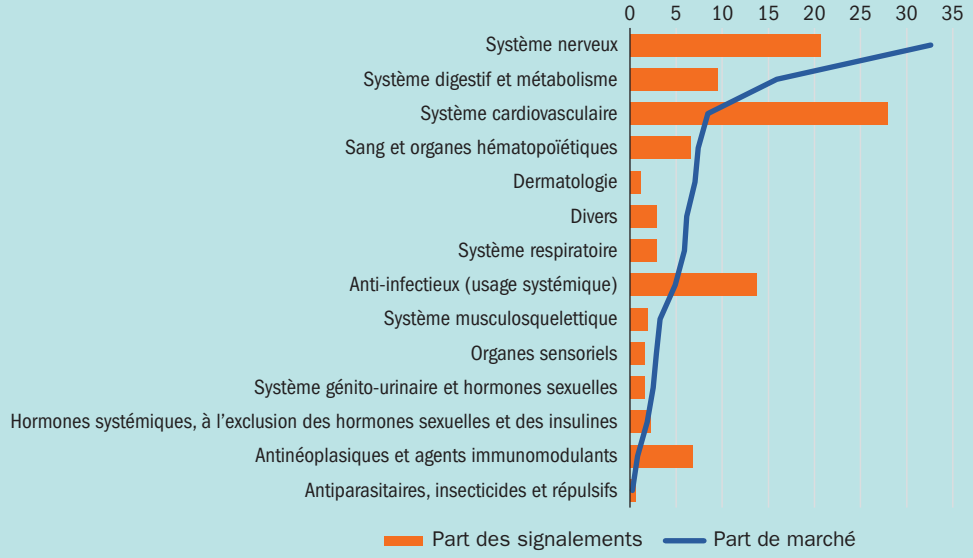
Parmi les signalements de ruptures ou risques de ruptures, les classes thérapeutiques les plus touchées sont en 2021 le système cardiovasculaire (28 %), le système nerveux (21 %) et les anti-infectieux (14 %), alors que leurs parts de marché sont respectivement de 8 %, 33 % et 5 %. Comme on peut le voir, le nombre de déclarations pour une classe thérapeutique n'est pas corrélé à sa part de marché. De même, les anti-néoplasiques et agents immunomodulants ne représentent que 0,8 % de part de marché mais ils sont la cinquième classe thérapeutique concernée, avec 7 % des signalements (figure 3).

La part de signalements des deux premiers groupes a connu une hausse significative à partir de 2018 : en 2014, le système cardiovasculaire représentait seulement 9 % des signalements et le système nerveux 14 %. En parallèle, les signalements concernant les anti-infectieux ont augmenté moins rapidement et leur part a même diminué puisqu'elle était de 22 % en 2014 (figure 3).

Les signalements ont également évolué en fonction de leur circuit de distribution. Alors qu'en 2018 les ruptures ou risques de ruptures de stock affectaient majoritairement le circuit hospitalier, le circuit de distribution de la ville est aujourd'hui le plus impacté (figure 4).

figure 3

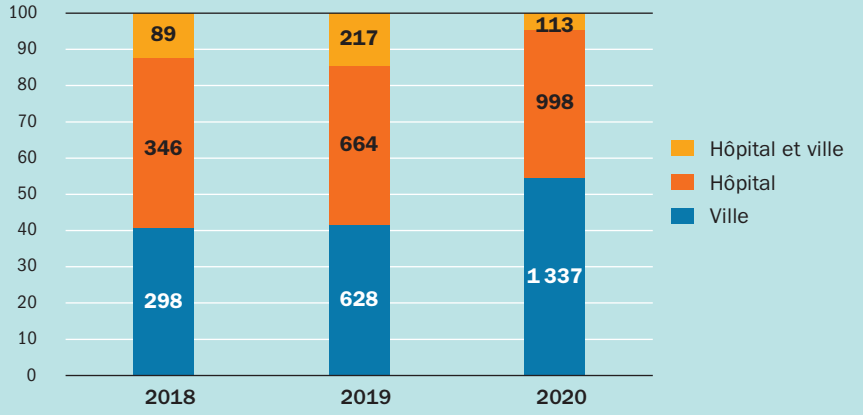
Part de marché et part des signalements de chaque classe thérapeutique en 2021



Source : ANSM.

figure 4

Répartition des signalements par circuit de distribution de 2018 à 2020



Source : ANSM.

Entre 2019 et 2021, l'ANSM a autorisé 517 importations et 49 mises à disposition avec un nombre particulièrement important en 2020 en raison de la crise du Covid-19 (figure 5).

Quelques exemples de traitement de signalements

Dans le contexte de la pandémie de Covid-19, l'ANSM a joué un rôle dans la gestion de la crise notamment sur les molécules utilisées en réanimation. À partir de janvier 2020, l'ANSM a appelé à la vigilance des laboratoires pharmaceutiques quant à l'évolution de la situation et à son impact sur les approvisionnements et la continuité d'activité. Un suivi quotidien des stocks disponibles et des approvisionnements a été mis en place pour les médicaments jugés prioritaires pour la prise en charge des patients atteints de Covid-19. Parmi ces médicaments, des tensions nécessitant des mesures ont été en particulier observées pour cinq molécules utilisées en réanimation (atracurium, cisatracurium, midazolam, propofol, sufentanyl). Face à l'impossibilité pour les industriels d'honorer l'intégralité des commandes passées par les établissements de santé, l'État a constitué un stock régulé à partir des bilans et estimations des besoins réalisés par l'ANSM.

L'ANSM est intervenue sur les tensions d'approvisionnement pour les médicaments à base de losartan[5], seul ou en association. Suite à l'identification d'une nouvelle impureté de type azide dans certains de ces médicaments, l'Union européenne a demandé aux titulaires d'AMM d'en évaluer la présence potentielle et a lancé une investigation. Les lots concernés sur le marché ont fait l'objet d'un rappel à titre préventif, et la distribution de ceux qui n'étaient pas encore libérés a été bloquée, ce qui a engendré une situation de rupture de stock effective sur plusieurs spécialités de losartan. En France, douze laboratoires ont été concernés. L'ANSM a mis en place une cellule de coordination interne et a travaillé avec les représentants de patients et de professionnels de santé sur la prise en charge des patients concernés.

5. Antihypertenseur.

Les recommandations aux patients, aux médecins et aux pharmaciens, comprenant notamment un tableau de correspondance entre losartan et autres sartans pour accompagner les changements de traitement, ont été publiées sur le site de l'ANSM et relayées par les parties prenantes.

Le BCG Medac a aussi été sujet à de fortes tensions en 2021. Indiqué en immunothérapie dans le traitement de cancers non invasifs de la vessie, il est revenu sur le marché dans le contexte de l'arrêt de commercialisation de la spécialité Immucyst, sans alternative disponible. Les approvisionnements très limités de BCG Medac ont conduit à mettre en place un contingentement nominatif, revenant à évaluer l'urgence du traitement pour chaque patient en fonction de sa situation en coopération avec l'Association française d'urologie, et à autoriser des importations de médicaments initialement destinés à des marchés étrangers. Les approvisionnements ont progressé tout au long de l'année, ce qui a permis de lever le contingentement en février 2022.

Un objectif : prévenir les pénuries de médicaments

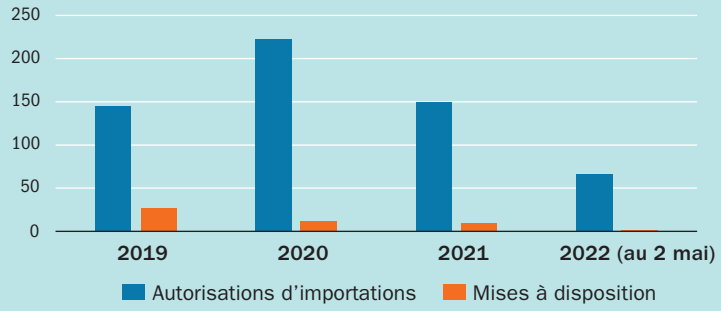
Les causes de ruptures de stock sont variées et détaillées dans la figure 6.

Outre ses missions dans la gestion des déclarations de ruptures ou de risques de rupture, l'ANSM a pour ambition de travailler plus en profondeur sur la prévention des pénuries, notamment à travers :

- le contrôle de l'application du décret n° 2021-349 relatif au stock de sécurité destiné au marché national ;
- l'analyse des plans de gestion de pénuries élaborés par les industriels pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur afin d'évaluer les risques de rupture de stock et prévoir des mesures préventives ou palliatives en cas de rupture ;
- des sanctions en cas de non-application de la législation ;
- des efforts de transparence et de sensibilisation des parties prenantes avec lesquelles elle échange régulièrement : l'ANSM tient d'ores et déjà à jour la page de son site Internet « Disponibilités des produits de santé »,

figure 5

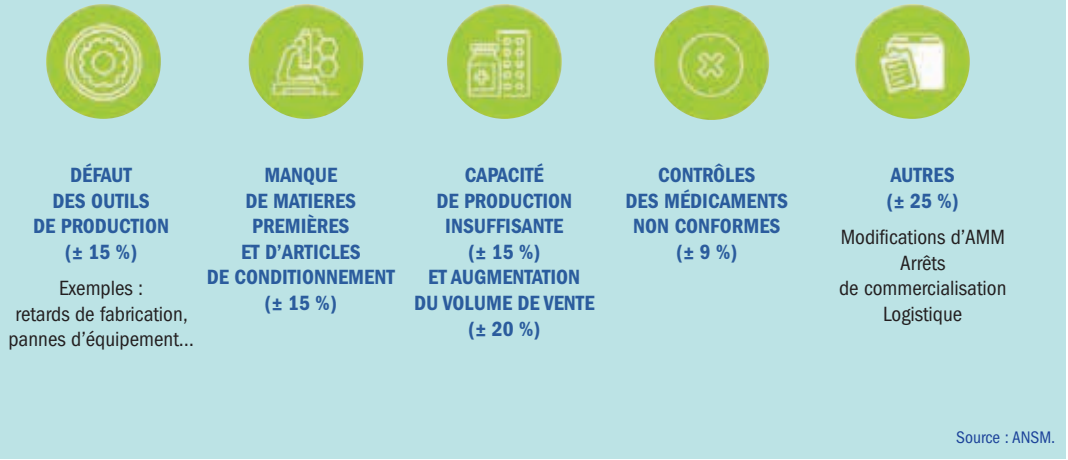
Importations et mises à disposition de 2019 à début 2022



Source : ANSM.

figure 6

Pourquoi et quand y a-t-il un risque de rupture de stock ? Les causes déclarées



Source : ANSM.

et a notamment publié les listes des déclarations de ruptures et risques de rupture reçues en 2019 et 2020, ainsi que la liste des 422 médicaments dits d'intérêt thérapeutique majeur dont le stock minimal de sécurité doit être de quatre mois ;

- la perspective d'améliorer et de renforcer l'exploitation des données transmises annuellement par les industriels qui recensent pour chaque médicament dit d'intérêt thérapeutique majeur les différents sites industriels impliqués à chaque étape de fabrication, du principe actif au produit fini et à son conditionnement, afin de mieux identifier la vulnérabilité des chaînes de production.

L'ANSM est également très impliquée dans les travaux au niveau européen portant sur les vulnérabilités des chaînes d'approvisionnement et la prévention des pénuries de médicaments. Le règlement renforçant le rôle de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et leur gestion[6] a institué de nouveaux groupes de travail. Parmi ces derniers, l'ANSM siège au groupe de pilotage sur les pénuries de médicaments et leur innocuité (*Medicines Shortages Steering Group*, MSSG). Mis en place en mars 2022, ce groupe coordonne les actions urgentes mises en œuvre dans l'Union européenne concernant l'approvisionnement en médicaments en cas d'événements majeurs ou d'urgences de santé publique. Pour ce faire, il travaille en collaboration avec le *SPOC Working Party*, groupe d'experts mis en place dès 2019, auquel l'ANSM participe également.

6. Règlement (UE) 2022/123 du Parlement européen et du Conseil du 25 janvier 2022 relatif à un rôle renforcé de l'Agence européenne des médicaments dans la préparation aux crises et la gestion de celles-ci en ce qui concerne les médicaments et les dispositifs médicaux.

En parallèle, une action conjointe portant sur la disponibilité des médicaments a été lancée entre plusieurs États membres de l'Union européenne sous l'égide de la Commission européenne et de l'Agence exécutive européenne pour la santé et le numérique (HaDEA). Cette initiative s'inscrit dans le cadre du programme EU4Health 2021. Les vingt-deux États-membres participants travailleront sur les problématiques suivantes, une fois cette action conjointe officiellement validée :

- recensement des causes de pénuries et identification de procédures permettant de les détecter en amont ;
- partage des bonnes pratiques de signalement et gestion des pénuries : collecte des procédures nationales et développement d'un protocole commun à tous les pays, élaboration d'une liste de médicaments critiques ;
- renforcement et développement des outils de suivi et de signalement des pénuries : harmonisation des méthodologies et plateformes nationales, participation à l'élaboration de la plateforme prévue par le règlement européen ;
- mise en place de stratégies de prévention des risques de pénuries.

Au niveau national, différents travaux ont été engagés par la Cour des comptes et l'IGAS (Inspection générale des affaires sociales), avec l'objectif en particulier de définir une méthodologie permettant d'identifier les médicaments indispensables les plus vulnérables. Cette méthodologie s'appuie sur la criticité thérapeutique du médicament d'une part, et pour les plus critiques sur les vulnérabilités dans les chaînes de production d'autre part. L'objectif est de mettre en place avec les industriels des mesures de réduction des risques ciblées destinées à sécuriser les approvisionnements des médicaments les plus critiques.

L'environnement économique de la production de médicaments

Nathalie Coutinet
Centre d'économie de l'université Sorbonne Paris Nord (CEPN), UMR-CNRS 7234

Le médicament est un produit particulier régi par de nombreuses réglementations. Ce statut particulier du médicament tient à ses caractéristiques. Indispensable aux traitements, il est utilisé afin d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques[1]. À ce titre il est potentiellement dangereux. Pour cette raison, autorisations de mise sur le marché (AMM), bonnes pratiques de fabrication et de distribution encadrent ce marché depuis les années 1960.

Parce qu'il occupe une place centrale dans le processus de soins, des dispositifs de prévention et de gestion des ruptures d'approvisionnement de médicaments et de vaccins ont été élaborés par les pouvoirs publics. En France ces dispositifs s'inscrivent dans le cadre réglementaire européen défini par la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil européen instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Il est notamment prévu que « *le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament mis sur le marché de façon effective dans un État membre assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament pour les pharmacies et les personnes autorisées à délivrer des médicaments de manière à couvrir les besoins des patients de l'État membre concerné* ». À cela s'ajoute l'obligation pour le titulaire d'une AMM de prévenir l'autorité compétente de l'État membre concerné de tout arrêt provisoire ou définitif de mise sur le marché d'un produit de santé [13].

Les évolutions récentes du marché des produits de santé ont poussé les pouvoirs publics à renforcer la législation en se centrant sur la question plus spécifique des ruptures d'approvisionnement des produits de santé. Le décret du 28 septembre 2012 identifie la rupture d'approvisionnement « *comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'article L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures* » [13]. Enfin, le décret du 20 juillet 2016 définit la notion de rupture de stock comme « *l'impossibilité pour un laboratoire de fabriquer ou d'exploiter un médicament ou un vaccin* ».

Si les autorités publiques ont progressivement modifié la réglementation et défini la notion de rupture, c'est en raison d'une augmentation particulièrement forte du nombre de cas depuis une quinzaine d'années (figure 1), augmentation telle que les ruptures d'approvisionnement de médicaments constituent une véritable préoccupation de santé publique.

Comme le démontre une enquête réalisée par la Ligue contre le cancer[2], les pénuries sont susceptibles

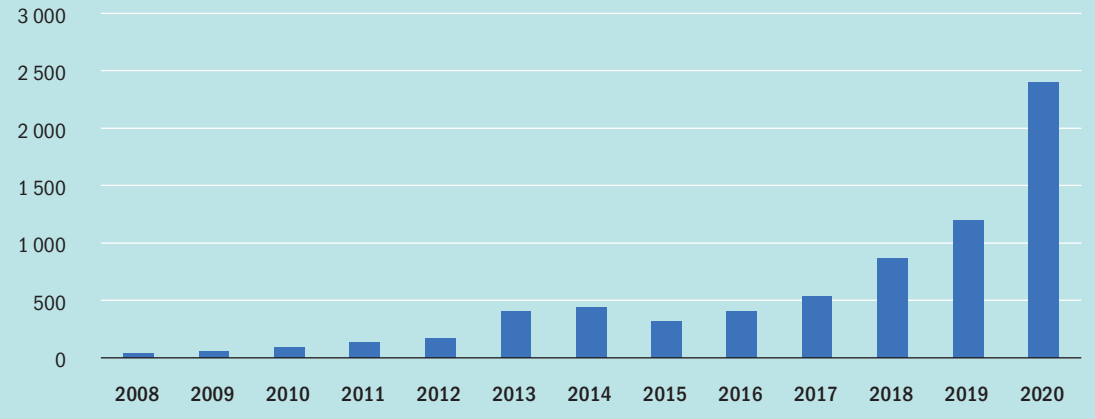
Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

1. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union européenne (UE) définissent un médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines. Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme est également considérée comme médicament.* » WHO. *Drug Dictionary Enhanced*. Directive européenne 65/65.

2. La Ligue contre le cancer a publié au printemps 2020 une étude intitulée Pénuries de médicaments : une perte de chance pour tous les malades. Focus sur le cancer. https://www.ligue-cancer.net/article/57712_penuries-de-medicaments-une-perte-de-chance-pour-toutes-les-personnes-malades

figure 1

Évolution du nombre de ruptures de 2008 à 2020



Source : données ANSM.

d'impacter la santé des patients. Celles-ci ont en effet conduit 45 % des patients à reporter leur traitement, à le modifier, voire à y renoncer ou à l'arrêter complètement, engendrant des conséquences psychiques et physiques potentiellement graves (augmentation des symptômes dans 14 % des cas, erreurs dans la prise de médicaments de substitution dans 4 % des cas). L'Ordre des pharmaciens rapporte plusieurs incidents dus à des difficultés d'approvisionnement et, par exemple, un décès, en 2020, lié à un surdosage à la suite de l'absence de Belustine® (délivré en boîte de cinq gélules) et de sa substitution par le Cecenu® (délivré en boîte de vingt gélules). Le patient, habitué à son ancien traitement, a pris en une seule fois la totalité des gélules de la boîte.

La notion de rentabilité domine

Si les causes des ruptures d'approvisionnement et de stocks sont nombreuses, elles ont comme caractéristiques communes d'être, dans la très grande majorité des cas, liées à la soif de profits des firmes pharmaceutiques. Délocalisations des usines de production, externalisations de certaines étapes de production à des sous-traitants, recentrage des activités sur les produits les plus rentables, et concentration des acteurs en sont les grands facteurs explicatifs.

Les ruptures d'approvisionnement sont nettement plus fréquentes pour les médicaments génériques que pour les princeps[3]. Les nouveaux médicaments, les plus innovants et les plus onéreux ne sont que rarement concernés, contrairement aux génériques, molécules anciennes et peu chères. Pour conserver leurs profits malgré les baisses de prix imposées par les régulateurs publics, les laboratoires pharmaceutiques ont délocalisé et externalisé tout ou partie de la production de ces molécules, générant ainsi des ruptures dans les chaînes de fabrication. Ils ont aussi réduit le nombre de sites de fabrication, si bien que, pour certains produits, une ou deux usines approvisionnent le monde entier. C'est le cas par exemple du Priftin® (rifapentine) produit par Sanofi dans une seule usine, ou du médicament générique midazolam, produit en Inde par huit fabricants pour approvisionner le monde entier. Les travaux de Berndt, *et al*. [7] et de Conti et Berndt [11] indiquent que le marché des médicaments génériques aux États-Unis, le plus touché par les pénuries, est fortement concentré : 40 % des médicaments sont produits par un seul fabricant et le nombre médian de fabricants pour un générique est de deux.

Certaines ruptures peuvent également être liées à des stratégies choisies par les firmes comme mesures de rétorsion vis-à-vis des pays dans lesquels les États ont refusé les prix imposés ou ont fait une demande de licence obligatoire auprès de l'OMC[4]. Enfin, dans quelques cas, ces ruptures sont organisées de façon à faire monter les prix. Selon la *Food and Drug Administration* (FDA), aux États-Unis, 18 % des molécules ayant subi une pénurie sur la période 2013-2017 ont connu, après la période de rupture, une augmentation de prix soutenue, soit de plus de 50 % (FDA, 2019).

Selon une étude de la FDA datant de 2019 sur les causes de première rupture pour 163 médicaments aux États-Unis sur la période 2013-2017, 62 % étaient liées à des problèmes de production ou de qualité, 12 % à une augmentation de la demande non anticipée, 5 % à des catastrophes naturelles, 3 % à des arrêts de production et 18 % à des causes inconnues [62][5]. Les problèmes de production et de qualité sont directement liés aux délocalisations et à l'éclatement géographique des étapes de production [3].

Des surcoûts pour les systèmes de santé

Au-delà des conséquences en termes de santé publique, les ruptures d'approvisionnement et de stock ont également des conséquences économiques et financières. En effet, les ruptures étant devenues chroniques et en forte augmentation, les acteurs (pharmacies hospitalières, pharmacies d'officine, patients et organismes de remboursement) ont été contraints de transformer leur organisation afin d'être en mesure d'y faire face. Le secteur hospitalier est l'un des plus touchés. Une enquête menée en 2018 par l'EAHP (*European Association of Hospital Pharmacists*) [18] dans trente-huit pays est particulièrement éclairante. Ses résultats montrent non seulement l'ampleur du phénomène mais également ses conséquences financières. Ainsi pour 91,8 % des pharmaciens hospitaliers interrogés, les pénuries sont un problème courant. Elles concernent dans 77 % des cas des médicaments génériques et dans 65 % des cas des princeps, et ce en dépit de l'existence d'un système de répertoires de celles-ci dans leur pays, système qu'ils jugent à 56 % peu efficace. La durée des ruptures est de 2,2 à 13,2 mois[6]. Les pharmaciens hospitaliers sont 81 % à estimer que les ruptures ont des conséquences financières. Celles-ci sont liées au fait qu'ils doivent soit acheter le produit à un prix plus élevé auprès d'un

3. Les médicaments princeps correspondent aux molécules originales, chimiques ou biologiques, protégées par des brevets ; les médicaments génériques sont des copies de médicaments de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public.

4. Le mécanisme des licences obligatoires est l'une des flexibilités dans le domaine de la protection des brevets incluses dans l'accord de l'Organisation mondiale du commerce sur la propriété intellectuelle, l'accord ADPIC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce. Les licences obligatoires permettent à un gouvernement d'autoriser la production d'un produit ou un procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet ou d'utiliser lui-même l'invention protégée par le brevet.

5. Pour réaliser cette analyse, les auteurs se sont appuyés sur les classifications des raisons des pénuries du Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Les différentes origines des pénuries sont : 1) exigences liées au respect des bonnes pratiques de fabrication, 2) retard réglementaire, 3) pénurie d'un ingrédient actif, 4) pénurie d'un composant d'ingrédient inactif, 5) arrêt de la fabrication du médicament, 6) retard d'expédition du médicament, 7) augmentation de la demande pour le médicament, 8) autre raison.

6. En France, la durée moyenne des ruptures est de 14 mois [13].

autre offreur, soit acheter une molécule alternative plus chère. Le coût des ruptures est également un coût en personnel : ils estiment passer en moyenne cinq heures par semaine à les gérer. Ainsi, dans leur établissement hospitalier, dans 29 % des cas les pénuries ont nécessité un réajustement budgétaire pour faire face au surcoût du traitement, et dans 28 % une réaffectation du temps du personnel, en dédiant notamment une personne à la gestion de celles-ci.

Une étude menée par Maryse Camus au sein du groupe hospitalier Sud Île-de-France[7] présente des résultats proches. En 2012, le temps passé à gérer les ruptures était de 2,1 heures par jour pour un préparateur en pharmacie hospitalière, et de 0,5 heure jour pour un pharmacien de secteur. Le surcoût direct des achats supplémentaires (pour 25 procédures) était de 3 634 euros et, en surcoût en personnel, de 12 270 euros (estimé à partir du tarif horaire brut en charge des différentes catégories impactées). Les sénateurs Daudigny et Decool, dans le rapport d'information du Sénat qu'ils ont dirigé, estiment, en 2018, que la gestion des situations de pénurie nécessite le concours de 16 équivalents temps plein par semaine au sein de l'AP-HP.

Selon un rapport de l'Association des hôpitaux américains, les pénuries de médicaments essentiels et l'augmentation consécutive de leur prix affectent les soins et mettent à rude épreuve les budgets des hôpitaux [63]. Ainsi, près de 80 % des hôpitaux constatent une augmentation de leurs dépenses suite à une pénurie. Selon Kacik, les études estiment que le coût en personnel des pénuries pour les hôpitaux américains s'élève à 359 millions de dollars par an [28], auquel il faut ajouter 230 millions par an pour substituer des alternatives thérapeutiques aux médicaments manquants [24].

L'hôpital n'est cependant pas le seul à supporter la charge financière des pénuries et ruptures. Les pharmaciens se trouvent également confrontés à des difficultés d'approvisionnement. Le Groupement pharmaceutique de l'Union européenne (GPUE) vient de publier les résultats d'une enquête réalisée en 2020 dans vingt-six États européens sur les pénuries de médicaments à l'officine [22]. Ces résultats indiquent que tous les pays ayant répondu à l'enquête ont connu des ruptures d'approvisionnement dans les pharmacies d'officine, et 65 % des pharmaciens estiment que la situation s'est aggravée par rapport à l'année précédente. Bien que toutes les classes thérapeutiques soient concernées, il semble que les médicaments à visée cardiovasculaire soient les plus fréquemment concernés. Les conséquences financières pour les pharmacies d'officine sont importantes dans la mesure où les ruptures affectent l'activité des officines. Les pharmaciens européens déclarent passer 6,3 heures par semaine à gérer ces ruptures. Ils estiment que le coût financier est lié au temps consacré à gérer les pénuries dans 92 % des pays répondants, à la perte de confiance des patients dans 80 % et à la dégradation de la satisfaction du personnel officinal dans 76 % d'entre eux[8].

Les patients et les organismes de remboursement sont également victimes des difficultés d'approvisionnement. L'enquête du GPUE informe également sur leurs conséquences pour les patients. Ainsi, 96 % des répondants estiment que celles-ci créent du désarroi ou du désagrément pour les patients et, pour 80 % d'entre eux, ceux-ci sont conduits à interrompre leur traitement. Ainsi, l'absence d'un traitement et son remplacement par un traitement alternatif engendrent une augmentation du coût car le traitement alternatif peut être soit plus cher soit non remboursé (57 %). Le traitement alternatif est aussi jugé moins efficace pour 50 % des répondants.

Une relocalisation et une organisation de la production de médicaments par les États

Pour tenter de résoudre le problème des pénuries et diminuer leurs conséquences financières et médicales, les pouvoirs publics se sont décidés à agir. Le 8 juillet 2019, Agnès Buzin, ministre chargée de la santé, a présenté un plan intitulé « 28 mesures pour agir contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France ». Les quatre axes de ce plan ne comportaient que des éléments informationnels et organisationnels sans s'attaquer aux réelles causes du problème. En 2020, la loi de finance de la sécurité sociale (LFSS) a renforcé les sanctions financières pour les laboratoires ne respectant pas leurs obligations en la matière. Les industriels sont dans l'obligation de constituer des stocks de sécurité de quatre mois pour tous les médicaments, ils doivent également, à leurs frais, trouver des solutions alternatives d'approvisionnement et informer de tout risque de rupture ainsi qu'élaborer des plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM). Enfin, en cas de manquements à ces obligations, ils encourent des sanctions financières. Cependant, le Conseil constitutionnel a invalidé certaines mesures, et le décret d'application du 30 mars 2021 a ramené l'obligation de constitution de stocks de quatre à deux mois minimum.

Si ces mesures semblent aller dans le bon sens, elles se sont révélées insuffisantes pour améliorer la situation. Ainsi, comme le soulignent Londeix et Martin [34], la crise du Covid-19 a montré l'incapacité du système actuel à assurer une réponse rapide et efficace aux pénuries. En effet, si globalement les causes des pénuries et ruptures sont relativement bien identifiées, l'opacité des lieux de production des molécules empêche les pouvoirs publics de mener une politique du médicament offensive.

7. https://www.aphif.fr/files/presentations_stage_3_a_du_14_15_octobre_2019/ruptures_de_stock__mcamus_stages_3a_aphif_2019_1_.pdf

8. En France, un système spécifique, dont disposent la plupart des officines, a été mis en place : le module Dossier Pharmaciens, DP-ruptures, qui permet aux pharmaciens d'officine de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire exploitant concerné, aux autorités sanitaires ainsi qu'à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ainsi, dès qu'un médicament n'est plus disponible pendant plus de 72 heures, une situation de rupture est déclarée.

C'est pour cette raison que les États européens doivent, s'ils veulent résoudre cette question, réinvestir et reprendre la main sur la production des molécules pharmaceutiques. Pour cela, ils peuvent s'appuyer sur la décision de nombreux hôpitaux américains. En effet, confrontés aux problèmes des pénuries, notamment de génériques, et au prix élevé de certaines molécules, une centaine d'hôpitaux ont créé, en 2018, un fabricant de médicaments génériques à but non lucratif, nommé Civica, dont la mission est de veiller à ce que les médicaments génériques essentiels soient accessibles et abordables. Civica s'est associé à plus de 1 500 hôpitaux américains, représentant près d'un tiers des lits aux États-Unis, pour donner la priorité à la production de médicaments génériques et acheter des médicaments génériques en fonction des besoins cliniques des systèmes hospitaliers. En lien avec les autorités de régulation, Civica contrôle la fabrication de génériques sur le territoire.

Compte tenu des difficultés rencontrées en Europe, la création d'un pôle non lucratif consacré à la production de molécules génériques, notamment les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur, permettrait de sortir de la dépendance de l'industrie et de résoudre cette question majeure de santé publique. La crise sanitaire a mis en évidence le retard pris en Europe tant dans le financement de la recherche que dans la capacité des autorités à sécuriser les approvisionnements.

Forts de ce constat, les gouvernements des pays membres ont décidé de créer l'agence *Health Emergency Preparedness and Response* (HERA), calquée sur la Barda américaine[9], dont la mission sera « *de prévenir, détecter et répondre rapidement aux urgences sanitaires. HERA, créé à la suite de la pandémie de Covid-19, anticipe les menaces et les crises sanitaires potentielles en recueillant des renseignements et en mettant en place les capacités de réponse nécessaires. En cas d'urgence, HERA assurera le développement, la production et la distribution de médicaments, de vaccins et d'autres contre-mesures médicales* ». Cette nouvelle agence devrait également avoir pour mission de sécuriser les approvisionnements et d'organiser au niveau européen la production des molécules essentielles et fréquemment sujettes à rupture.

9. La Barda est une autorité américaine dépendante du ministère de la Santé et du ministère de la Défense qui finance la recherche et développement ainsi que des capacités de production pharmaceutique. La Barda a joué un rôle clé dans le financement de la recherche pour les vaccins contre le Covid-19.

L'encadrement juridique de la lutte contre les pénuries de médicaments à usage humain

Carole Le Saulnier
Directrice des Affaires juridiques et réglementaires, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Les tensions d'approvisionnement ont des conséquences importantes, voire délétères pour les patients et l'organisation des soins. Devant l'augmentation récurrente des tensions d'approvisionnement des médicaments à usage humain, et sous l'impulsion des associations de patients, le législateur français a introduit dans le Code de la santé publique des obligations successives et croissantes vis-à-vis des industriels qui commercialisent et distribuent des médicaments sur le territoire national. Aujourd'hui, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti et pionnier dans la gestion des pénuries de médicaments.

Fondements et objectifs du dispositif mis en place

La rupture de stock est définie comme l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament (article R. 5124-49 du Code de la santé publique, CSP). La législation française liée à la lutte contre les pénuries de médicaments s'appuie sur la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil européen du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, et plus particulièrement sur l'article 81, dont la rédaction est issue de la directive 2004/24/CE, qui prévoit que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament ainsi que les distributeurs de ce médicament assurent, dans la limite de leur responsabilité respective, un approvisionnement approprié et continu de ce médicament de manière à couvrir les besoins des patients. Ainsi, les mesures nationales n'ont fait que décliner cette obligation européenne afin de lui donner un véritable sens opérationnel.

Il convient d'ailleurs de signaler que ce phénomène n'est pas propre à la France et touche l'ensemble des États de l'Union européenne. Aussi, dans le cadre de la (future) révision de la législation pharmaceutique européenne, la Commission européenne souhaite-t-elle renforcer les mesures pour lutter plus efficacement contre les tensions d'approvisionnement. Une première étape a d'ores et déjà été franchie par le règlement 2022/123 du 25 janvier 2022 portant révision du mandat de l'Agence européenne des médicaments (EMA), qui permettra, en cas de crise sanitaire, la gestion par l'EMA des pénuries de médicaments et dispositifs médicaux.

Sur cette base, le dispositif français repose sur trois éléments majeurs :

- la notion de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), lesquels sont définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme « *médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une inter-*

ruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie ». Cette qualification relève de la responsabilité des titulaires d'AMM et exploitants au vu de l'arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des MITM et de l'arrêté du 26 juillet 2016 pour les vaccins. Ce n'est donc pas l'autorité sanitaire qui fixe la liste des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En revanche, elle peut procéder à cette qualification en cas de qualification erronée effectuée par un industriel ;

- des obligations ciblées sur différents acteurs de la chaîne pharmaceutique, c'est-à-dire, d'une part, sur les titulaires d'AMM et les exploitants, et, d'autre part, sur les grossistes-répartiteurs. Ces obligations s'accompagnent de sanctions ;
- l'anticipation des tensions en vue de la mise en place de solutions alternatives (par exemple par l'importation de spécialités équivalentes), permettant ainsi une continuité des soins. Cet objectif d'anticipation a toujours été au cœur de la législation française et se traduit par une déclaration le plus tôt possible des ruptures ou risques de rupture et l'élaboration de plans de gestion des pénuries élaborés par les laboratoires commercialisant les médicaments.

Historiquement, ce dispositif s'est construit à partir de 2004 avec des réformes législatives successives imposant des obligations de plus en plus contraignantes face à l'augmentation substantielle et continue des tensions d'approvisionnement, lesquelles touchent toutes les gammes thérapeutiques, et les médicaments disponibles en ville et à l'hôpital.

Initialement, seule une obligation de déclaration par les industriels à l'autorité sanitaire de régulation (à l'époque l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, Afssaps) était prévue concernant les arrêts ou suspensions de commercialisation de médicaments sans alternative thérapeutique disponible (article L. 5124-6).

Puis, la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur (article 4) a véritablement posé les bases d'un dispositif de gestion des tensions d'approvisionnement. Ainsi, l'entreprise pharmaceutique exploitant un médicament qui prenait la décision d'en suspendre ou d'en cesser la commercialisation devait en informer au moins six mois avant la date envisagée si ce médicament était utilisé dans une ou des pathologies graves dans lesquelles il n'existait pas d'alternatives disponibles sur le marché français. La cessation de commercialisation ne pouvait intervenir avant la fin du délai nécessaire pour mettre en place les solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin.

Ce délai était fixé par l'Afssaps en accord avec l'entreprise, dans la limite de six mois après la notification, sauf circonstances exceptionnelles. Si le médicament n'était pas utilisé dans une ou des pathologies graves, pour lesquelles il n'y avait pas d'alternatives disponibles sur le marché français, la notification devait avoir lieu au plus tard deux mois avant la suspension ou l'arrêt de commercialisation. En cas d'urgence nécessitant que la suspension ou l'arrêt intervienne avant le terme des délais fixés ci-dessus, l'entreprise en informait immédiatement l'agence en justifiant de cette urgence. Elle devait en outre informer l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit sans alternative thérapeutique disponible, dont elle assurait l'exploitation, ainsi que de tout risque de rupture de stock sur un médicament ou produit dont elle assurait l'exploitation, lié à un accroissement brutal et inattendu de la demande. Lorsque le médicament était utilisé dans une ou des pathologies graves sans alternatives disponibles sur le marché français, l'entreprise devait apporter à l'agence sa collaboration à la mise en place de solutions alternatives permettant de couvrir ce besoin et des mesures d'accompagnement nécessaires.

La loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (article 151) est venue à nouveau renforcer les obligations existantes par l'instauration de plans de gestion des pénuries pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et l'interdiction d'exportation de ces médicaments en cas de rupture de stock. Des obligations de service public ont également été imposées aux grossistes-répartiteurs, consistant à garantir la disponibilité des médicaments : garanties de stocks de 15 jours ; obligation de livrer les officines dans les 24 heures ; de référencer 90 % des médicaments ; mise en place d'un territoire de répartition ; système d'astreinte (article R. 5124-59).

Pour autant, les réformes successives n'ont pas réussi à enrayer la hausse continue des ruptures de stock de médicaments. C'est dans ce contexte que la constitution de stocks de sécurité s'est imposée, à l'instar de ce qui existe pour les carburants. L'article 48 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 et de son décret d'application n° 2021-349 du 30 mars 2021 sont ainsi venus renforcer de manière substantielle les obligations des titulaires d'AMM et exploitants de médicaments, ainsi que les sanctions subséquentes.

L'encadrement actuel

La loi rappelle que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France. À cette fin, l'article L. 5121-29 (issu de l'article 48 de la loi du 24 décembre 2019 précitée) et le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national, prévoient que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent constituer un stock de sécurité destiné

au marché national d'au moins deux mois de couverture des besoins pour tout MITM et d'une semaine pour les autres médicaments (non-MITM).

Ce stock de sécurité doit être situé en France, dans l'Union européenne ou dans un pays de l'Espace économique européen. Ce stock correspond au nombre d'unités de produits finis d'une spécialité prête à être distribuée au moins équivalent à la durée de couverture des besoins, calculée sur la base du volume des ventes en France de la spécialité au cours des douze derniers mois glissants, hors situations exceptionnelles.

Des dérogations sont possibles à la hausse ou à la baisse de ces seuils, sous certaines conditions, à la demande de l'industriel ou d'office par l'ANSM, après procédure contradictoire avec l'industriel. Les motifs permettant une dérogation à la baisse sont limitativement énumérés par le décret 30 mars 2021 précité :

- la durée de conservation de la spécialité est incompatible avec le seuil de deux mois ;
- la production de la spécialité est mise en œuvre de façon adaptée à chaque patient ou fabriquée à partir de produits d'origine humaine ;
- les besoins de la spécialité sont saisonniers ;
- la spécialité est un gaz à usage médical.

Le silence gardé par le directeur général de l'Agence pendant plus de deux mois sur une demande de dérogation du seuil du stock de sécurité par les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments vaut décision de rejet. À l'inverse, le directeur général de l'ANSM peut décider de fixer à quatre mois le seuil de stock d'un médicament lorsque celui-ci a fait l'objet de risques de rupture ou de ruptures réguliers dans les deux années civiles précédentes. Cette modification prend effet dans les six mois suivants sa notification et pour une durée de deux ans. Elle peut être renouvelée dans les mêmes conditions. En outre, tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur doivent faire l'objet d'un plan de gestion des pénuries (article L. 5121-31). Des sanctions financières peuvent être décidées par le directeur général de l'ANSM (articles L. 5312-4-1 et L. 5423-9 du CSP) en cas de violation des obligations pouvant aller jusqu'à 30 % du chiffre d'affaires réalisé par le produit concerné. Ces sanctions sont publiées sur le site Internet de l'Agence.

Pour les non-MITM, le stock de sécurité peut être porté à un mois pour les médicaments relevant de plans de santé publique (tels les contraceptifs oraux) sur décision du ministre chargé de la santé.

Enfin, la loi rappelle que les titulaires d'AMM et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments approvisionnent de manière appropriée et continue les grossistes-répartiteurs afin de leur permettre de remplir leurs obligations de service public. Ils prennent toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement et permettent, en cas de rupture de stock, la mise à disposition des informations dont ils disposent aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur, aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs.

Ainsi, le dispositif français apparaît comme particulièrement abouti, pionnier en Europe, et l'on mesure le chemin parcouru entre les lois de 2004 et 2919. Deux étapes sont désormais à venir, celle d'un encadrement au niveau européen et celle d'un dispositif adapté aux tensions en matière de dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*, car désormais les tensions d'approvisionnements touchent également ces produits de santé.

Stocks stratégiques nationaux : périmètre et principes de fonctionnement

La constitution de stocks stratégiques nationaux de produits de santé a débuté en France en 2001, à la suite d'une série d'attaques terroristes aux États-Unis en septembre de la même année au moyen d'enveloppes contaminées au bacille du charbon. Par la suite, ces stocks ont été constitués au fur et à mesure de l'identification et de l'émergence des risques (notamment infectieux, terroristes, industriels) pour soutenir l'application des plans gouvernementaux : pandémie grippale (2011), Ebola (2014), Plan national de réponse à un accident nucléaire ou radiologique majeur (2014), plan NRBC (nucléaire, radiologique, biologique ou chimique, 2016). Ces stocks sont détenus et gérés pour le compte de l'État par l'Établissement pharmaceutique de Santé publique France.

Il s'agit donc de stocks différents des stocks de sécurité que le Code de la santé publique (CSP) mentionne pour les médicaments, qui sont contrôlés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, et qui n'est pas l'objet du présent article[1].

1. Ce stock de sécurité de médicaments est contrôlé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé lors des visites d'inspection et au cours du traitement des déclarations de rupture. Il concerne en effet la constitution et le maintien des stocks de produits qui sont imposés à « tout titulaire d'autorisation de mise sur le marché et toute entreprise pharmaceutique exploitant un médicament en France » depuis le 1er septembre 2021. Sa composition est précisée à l'article R. 5124-49-4 du CSP. Le stock peut être situé sur le territoire français, sur celui d'un autre État membre de l'Union européenne ou sur celui d'un État partie à l'accord sur l'Espace économique européen.

Christine Debeuret
Pharmacienne responsable, Établissement pharmaceutique, Santé publique France
Stéphane Costaglioli
Directeur de la Direction alerte et crise, Santé publique France

Les stocks stratégiques nationaux : de quoi s'agit-il et qui décide ?

Une définition est apportée par la circulaire interministérielle du 26 septembre 2013 relative à l'élaboration du plan zonal de mobilisation des ressources sanitaires[2] : « *Les stocks stratégiques nationaux permettent à l'État de maintenir une capacité d'intervention en renfort pour répondre à des événements de grande ampleur, épidémiques, chimiques ou radionucléaires, accidentels ou terroristes.* »

Au sein du ministère chargé de la Santé, c'est la Sous-direction de la veille et de la sécurité (VSS) de la Direction générale de la santé qui « *définit les moyens nécessaires à la protection des populations face à des menaces sanitaires graves. Elle définit notamment la politique d'acquisition, de stockage et de distribution des produits de santé nécessaires à la protection de la population inclus dans les stocks stratégiques de l'État* »[3].

Les stocks stratégiques nationaux : qui les gèrent ?

Ces stocks sont placés sous la responsabilité de l'Agence nationale de santé publique (ANSP), appelée également Santé publique France et créée en mai 2016, en intégrant notamment l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires (Eprus), institué par la loi n° 2007-294 du 5 mars 2007 relative à la préparation du système de santé à des menaces sanitaires de grande ampleur. L'article L. 1413-4 du CSP mentionne qu'« *à la demande du ministre chargé de la santé, l'agence procède à l'acquisition, la fabrication, l'importation, le stockage, le transport, la distribution et l'exportation des produits et services nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves. Elle assure, dans les mêmes conditions, leur renouvellement et leur éventuelle destruction* ». Ainsi, l'Établissement pharmaceutique de Santé publique France achète et assure le maintien en conditions opérationnelles et la disponibilité permanente, quelles que soient les circonstances, des stocks stratégiques de l'État.

Ces stocks stratégiques sont présents sur l'ensemble du territoire national (métropolitain et ultra-marin). Ils peuvent être mobilisés à tout moment selon un schéma directeur logistique qui tient compte de la cinétique de l'événement et qui permet, en cas d'événement sanitaire à cinétique rapide, une prise en charge des patients en moins de douze heures. Santé publique France s'appuie pour le stockage des médicaments sur une plateforme nationale propre et sur des plateformes de stockage sous-traitantes situées au sein de chaque zone de défense et de sécurité en métropole et en Outre-mer, ainsi que sur un réseau départemental de grossistes-répartiteurs (pour les comprimés d'iodure de potassium).

2. Instruction n° DGS/DUS/CORRUSS2013/274 du 27 juin 2013 relative à l'organisation territoriale de la gestion des situations sanitaires exceptionnelles.
3. Arrêté du 6 avril 2016 portant organisation de la Direction générale de la santé.

Les stocks stratégiques nationaux : comment les besoins sont-ils définis et à qui sont-ils destinés ?

Les besoins sont évalués dans le cadre de plans gouvernementaux de défense et de sécurité, élaborés sous l'égide du Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale (SGDSN), placé auprès du Premier ministre.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) est régulièrement saisi par le ministère chargé de la santé pour apporter un avis sur des sujets relatifs aux stocks stratégiques. Par exemple, dans son avis du 21 décembre 2012 relatif à la révision du Plan national de réponse à la variole d'août 2006, le HCSP recommandait un niveau de stock de 250 000 doses de vaccins de troisième génération pour vacciner 121 000 personnes, et de 4 020 000 doses en cas d'augmentation de la menace de réintroduction de la variole, tout en continuant le maintien du stock de première génération en cas d'indisponibilité du vaccin de troisième génération. Ce stock stratégique est mobilisé depuis la fin mai 2022 pour vacciner les personnes contacts à risque des cas atteints de la variole du singe sur le territoire national, suite à l'avis de la Haute Autorité de santé du 20 mai 2022[4].

Dans son avis du 6 juillet 2021 relatif à l'actualisation des recommandations concernant la protection des populations par l'iode stable en cas d'accident nucléaire, le HCSP indiquait que le stock national des comprimés d'iodure de potassium était composé notamment de « *stocks stratégiques départementaux correspondant au plan Orsec Iode à destination de la population générale au-delà du périmètre des 20 kilomètres, gérés par Santé publique France, avec implication des grossistes-répartiteurs, estimé à 130 millions de comprimés* ». Dans le cas des comprimés d'iode stable, une circulaire interministérielle du 11 juillet 2011 relative au dispositif de stockage et de distribution des comprimés d'iodure de potassium hors des zones couvertes par un plan particulier d'intervention (PPI)[5] détaille pour 2011 la composition du stock d'iodure de potassium pour une cible de 110 millions, son positionnement sur chaque département proportionnellement au nombre d'habitants (l'annexe 1 de la circulaire indique précisément le nombre de comprimés par département) ainsi que sur les plateformes de Santé publique France au sein des zones de défense et de sécurité. Cette circulaire est toujours en vigueur.

L'instruction du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie[6], suite au rapport du HCSP du 4 mars 2011, indique que le « *ministère chargé de la santé a constitué un stock national*

4. Avis n° 2022.0034/SESPEV du 20 mai 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la vaccination contre Monkeypox.
5. Circulaire interministérielle DGS/DUS n° 2011-340 et DSC n° 2011-64 du 11 juillet 2011 relative au dispositif de stockage et de distribution des comprimés d'iodure de potassium hors des zones couvertes par un plan particulier d'intervention (PPI).
6. Instruction n° DGS/RI1/2011/348 du 30 août 2011 relative à la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.

d'antitoxines diphtériques, dont l'acquisition, le stockage et la distribution » sont confiés à Santé publique France.

À côté des stocks stratégiques nationaux, des stocks tactiques et des stocks temporaires ou additionnels

L'Établissement pharmaceutique intervient également en appui des agences régionales de santé et des établissements de santé qu'il accompagne pour la gestion des stocks dits « tactiques » répartis sur tout le territoire, destinés à renforcer les moyens habituels des Samu (en cas d'accident ferroviaire, d'accident industriel ou d'attentat, notamment). Ces stocks tactiques permettent de répondre de manière précoce à de très nombreuses situations sanitaires exceptionnelles, en amont de la mobilisation des stocks stratégiques.

Par ailleurs, à côté des stocks stratégiques répondant aux plans gouvernementaux, des stocks nationaux de médicaments peuvent être constitués temporairement lors d'une crise sanitaire, notamment pour sécuriser les approvisionnements en médicaments. L'article L. 1413-1 du CSP indique que l'Agence nationale de santé publique « *peut également mener, à la demande du ministre chargé de la santé, les mêmes actions pour des médicaments, des dispositifs médicaux ou leurs accessoires ou des dispositifs médicaux de diagnostic* in vitro *ou leurs accessoires répondant à des besoins de santé publique, thérapeutiques ou diagnostiques, non couverts par ailleurs, qui font l'objet notamment d'une rupture ou d'une cessation de commercialisation, d'une production en quantité insuffisante ou lorsque toutes les formes nécessaires ne sont pas disponibles* ».

Ce fut le cas dès le début de la crise du Covid-19, qui a engendré des tensions très fortes sur l'approvisionnement de certains médicaments. C'est dans ce contexte qu'un stock national de médicaments de réanimation jugés prioritaires (curares et hypnotiques) a été constitué en avril 2020. Un dispositif exceptionnel a été mis en place par un décret du 23 avril 2020[7] afin que l'État puisse être l'acheteur et le distributeur exclusif de l'ensemble des médicaments. En lien avec l'ANSM, ce stock national a été complété de médicaments importés constituant un stock de plus de 100 spécialités. Trois nouvelles plateformes de stockage de médicaments ont donc été mises en place pour renforcer le dispositif logistique. Les distributions ont été réalisées conformément aux doctrines établies par le ministère chargé de la santé et ont permis d'approvisionner les établissements de santé en fonction de leurs stocks déjà disponibles selon le nombre de patients hospitalisés en réanimation et d'éviter ainsi une pénurie majeure. À la demande du ministère chargé de la santé, un stock cible a été maintenu après la fin du dispositif au 31 août 2020, permettant de compléter les approvisionnements des établissements lors des vagues suivantes d'épidémie de Covid-19.

Parallèlement, à la suite des décisions de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la Haute Autorité de santé (HAS), des recommandations de l'ANSM, des avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale du ministère chargé de la santé et des travaux menés conjointement entre les équipes du ministère et de Santé publique France, l'État a acquis, stocké et distribué des traitements préventifs et curatifs contre le coronavirus : vaccins et solvant de dilution, anticorps monoclonaux, antiviraux. Le travail collaboratif et concerté de l'ensemble de ces acteurs a permis de sécuriser au plus tôt les acquisitions, pour un grand nombre d'entre elles réalisées au niveau européen, le stockage de ces médicaments et d'organiser équitablement leur distribution dans des délais et conditions contraints vers plusieurs dizaines de milliers de points de livraison.

Enfin, la campagne de vaccination, qui a débuté en France le 27 décembre 2020, a permis de relever un véritable défi logistique, en assurant des vaccinations au plus près des populations grâce aux acteurs locaux fortement engagés. Cette mobilisation a permis une primovaccination complète pour près de 80 % de la population française et l'expédition de près de 200 millions de doses[8]. Les données détaillées relatives aux stocks nationaux des doses de vaccins sont disponibles depuis le début de la crise sur le site data.gouv.fr de l'État[9], auquel Santé publique France fournit les données pour une mise à disposition publique. Les plateformes et les établissements de santé ont été équipés en espace de stockage en froid négatif pour la conservation des vaccins. Un stock national a été constitué de façon à permettre de vacciner l'ensemble de la population en cas de reprise de l'épidémie.

La pandémie de Covid-19 a également mis en exergue la nécessité d'une sécurisation de la production comme des approvisionnements, et d'une action coordonnée à l'échelle européenne pour créer les conditions de l'autonomie sanitaire, conformément à la volonté de la Commission européenne de construire une « Union européenne de la santé »[10]. C'est dans ce cadre que, le 16 septembre 2021, l'Union européenne a instauré l'Autorité européenne de préparation et de réaction en cas d'urgence sanitaire (HERA). Elle a, entre autres mesures, commencé à constituer une réserve stratégique (RescUE)[11] répartie entre différents États membres, qui s'enrichira dans quelques mois de médicaments, de vaccins et d'autres traitements permettant de prendre en charge des patients exposés à des agents chimiques,

7. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

8. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la Covid-19 en France et dans le Monde https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde

9. Données relatives aux stocks des doses de vaccins contre la Covid-19

10. https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/promoting-our-european-way-life/european-health-union_en

11. https://france.representation.ec.europa.eu/

biologiques, radiologiques et nucléaires. Les prochains travaux devront permettre de trouver la bonne articulation entre stock stratégique national et stock stratégique européen.

Au total, les stocks nationaux stratégiques constitués et gérés à la demande de l'État par Santé publique France sont des outils complémentaires aux dispositifs de droit commun essentiels à la protection des citoyens. Ils permettent de garantir les capacités de réponse de l'État en cas de menaces sanitaires graves ou lors de circonstances exceptionnelles pour lesquelles le système de santé ne disposerait pas des moyens nécessaires ou suffisants à la mise en œuvre d'une réponse adaptée, rapide et efficace. Le périmètre des « stocks stratégiques » est évolutif pour répondre au mieux aux menaces identifiées, tout en tenant compte des expériences de crises sanitaires, dans un contexte de construction européenne de la santé.

La feuille de route ministérielle 2019-2022 « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France »

Martine Bouley
Guillaume Gilardeau
François Bruneaux
Hélène Monasse
Direction générale de la santé

Face aux difficultés croissantes d'approvisionnement en médicaments qui touchent près d'un Français sur quatre[1], la feuille de route ministérielle (FDR) « Lutter contre les pénuries et améliorer la disponibilité des médicaments en France »[2] a été élaborée pour répondre aux attentes des patients, renforcer les dispositifs juridiques et prévenir les pénuries de médicaments. Cette feuille de route est construite autour de vingt-huit actions regroupées en quatre axes :

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

L'ensemble des acteurs ont été mobilisés pour mettre en place des actions concrètes et un comité de pilotage a été chargé de la gouvernance, du pilotage et du suivi de la feuille de route. Si la pandémie de Covid-19 a mis en lumière la fragilité de la chaîne d'approvisionnement des médicaments, les autorités françaises avaient déjà initié un changement de paradigme avant que l'Europe et le monde ne traversent la crise sanitaire actuelle. Par notre implication dans les actions menées, en cohérence avec celles de l'Union européenne (UE), la France veille à relever les défis qui contribueront à assurer une politique de santé plus solidaire, adaptable et résiliente.

Les mesures nationales pour prévenir et lutter contre les pénuries

Les dispositifs juridiques de prévention et de gestion des pénuries de médicaments ont été renforcés, notamment dans les domaines suivants.

- En cas de pénurie d'un médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM)[3], le pharmacien d'officine peut désormais remplacer le médicament indisponible initialement prescrit par un autre médicament, conformément à la recommandation établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en application de l'article 34 de la loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé.
- Afin de renforcer la capacité de régulation des pénuries de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur par l'ANSM, des mesures pour anticiper la gestion des pénuries, renforcer son pouvoir de régulation et augmenter son pouvoir de sanctions ont été mises en œuvre conformément à l'article 48 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020. Ainsi, les plans de gestion des pénuries (PGP), outils innovants en France permettant de sécuriser la chaîne d'approvisionnement des principes actifs et des produits finis, ont été étendus à tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. En outre, pour sécuriser l'approvisionnement en France des spécialités pharmaceutiques, les industriels doivent constituer un stock de sécurité qui ne peut excéder quatre mois pour tout médicament. Le décret n° 2021-349 du 30 mars 2021 relatif au stock de sécurité destiné au marché national

1. Pénuries de médicaments et de vaccins, enquête France Assos santé réalisée par BVA du 29/11/2018 au 1/12/2018.

2. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

3. « *On entend par médicaments ou classes de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie.* »

précise le dispositif avec la fixation d'un seuil de stock d'une durée de deux mois pour tous les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur et d'un maximum de quatre mois pour ceux ayant fait l'objet de risques de ruptures ou de ruptures de stock réguliers dans les deux années civiles précédentes. Ces mesures sont complétées par l'obligation d'importation, aux frais de l'industriel, pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur pour lesquels une rupture ou un risque de rupture de stock présente pour les patients un risque grave et immédiat, et en cas d'échec de toutes les autres solutions. Un décret du Conseil d'État, dont la publication est prévue fin 2022, prévoit les modalités de mise en œuvre de cette obligation. En miroir, des sanctions s'imposent en cas de non-respect des obligations des industriels en matière de lutte contre les ruptures.

- Lors de la crise de Covid-19, le réseau des pharmaciens hospitaliers, l'Établissement pharmaceutique de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, Santé publique France et l'ANSM ont été mobilisés par le ministère chargé de la santé afin de permettre la production en urgence de préparations de cisatracurium, curare en rupture de stock. Un *scale-up*[4] a été réalisé avec un sous-traitant privé pour les besoins des patients sur le territoire. Cette expérience, menée pendant la crise, a été pérennisée par l'article 61 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (LFSS). Un décret du Conseil d'État précisera les modalités d'ici fin 2022.

Les leçons de la crise du Covid-19 : renforcer la souveraineté sanitaire afin d'éviter les pénuries en santé

Au niveau national, un accord-cadre 2021-2024 a été signé en mars 2021 entre Les Entreprises du médicament (LEEM) et le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Cet accord-cadre mobilise des leviers pour renforcer le développement et la production des médicaments sur le territoire dans le souci de favoriser une souveraineté et une sécurité d'approvisionnement. Postérieurement à sa signature a été insérée dans l'article 65 de la LFSS pour 2022 la possible prise en compte de la « *sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production* ».

Dans le cadre du plan France Relance[5], de nombreux dispositifs visant à redévelopper des productions en France ont été lancés depuis 2020. Le ministère chargé de la Santé collabore aux différents outils mis en place par la Direction générale des entreprises. Ces actions sont un pas décisif vers une plus grande souveraineté de la France et de l'Union européenne.

Le projet important d'intérêt européen commun (PIIEC), instrument juridique à la disposition des États membres de l'Union européenne et dont le recours a été recommandé dans différents rapports[6], permet de déroger, sous certaines conditions, aux règles contraignant les aides d'État afin de pouvoir financer directement les entreprises. Ainsi, lors de la conférence santé-industrie labellisée sous la présidence française de l'Union européenne (PFUE) « Pour une Europe de la santé indépendante, compétitive et innovante » du 3 mars 2022[7], la volonté de certains États membres de porter un PIIEC dans le domaine de la santé a été concrétisée par la signature d'un manifeste afin de soutenir l'innovation et d'améliorer la qualité et l'accès aux soins de santé pour les patients européens.

Promouvoir la transparence et la qualité de l'information afin de rétablir la confiance et la fluidité entre tous les acteurs

Une plus grande transparence, un partage et une qualité accrue des données de stocks sont nécessaires pour réduire concrètement l'impact des pénuries pour les patients. Ainsi, le DP-Ruptures[8], développé par l'Ordre des pharmaciens et permettant aux pharmaciens de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire exploitant concerné, est élargi aux distributeurs et a été largement déployé dans les pharmacies à usage intérieur.

La crise a permis d'aboutir à la mise en place de solutions innovantes de partage d'informations de disponibilité des médicaments. Ont été notamment développés :

- E Dispostock, par la Direction générale de l'offre de soins, permettant la remontée des stocks de produits de santé par les établissements de santé et de disposer d'une solution pérenne du suivi de ces stocks ;
- Track stock, plateforme mise au point et financée par le Leem, le Gemme (association Générique même médicament) et le Lemi (Les Laboratoires des médicaments d'importation parallèle). Il s'agit d'une base d'information centralisée sur les stocks de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur en situation de tension d'approvisionnement et disposant d'alternatives commercialisées. Son usage se fait sous l'égide de l'ANSM.

La prévention contre l'« iatrogénie rupture », pouvant être à l'origine d'erreurs médicamenteuses, doit être le moteur de l'information et de la communication. De nombreux rapports [4, 16, 19] et études explicitent les conséquences des ruptures de médicaments sur les patients, dont notamment l'étude exploratoire menée par la Ligue contre le cancer. Cette étude a

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 52.

4. Un scale-up est dans ce contexte une opération de sous-traitance publique/privée avec un façonnier pharmaceutique pour la production des préparations hospitalières de cisatracurium à une échelle industrielle.

5. https://www.entreprises.gouv.fr/fr/france-relance

6. Rapport n° 2021/07/CGE/SG/MA N°2021-058R « Les vulnérabilités d'approvisionnement en produits de santé »

7. https://presidence-francaise.consilium.europa.eu/fr/evenements/pour-une-europe-de-la-sante-independante-competitive-et-innovante/

8. http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures

vocation à montrer comment personnes malades et professionnels de santé témoignent de difficultés lors d'une pénurie d'un médicament utilisé dans le traitement du cancer. L'étude Cirupt, sur les conséquences iatrogènes d'une rupture de stock, réalisée par le Réseau français de centres régionaux de pharmacovigilance, a colligé les effets indésirables ou d'erreurs médicamenteuses entraînés par les ruptures d'approvisionnement déclarés par les professionnels de santé et les patients. Les résultats sont attendus prochainement. Des recommandations, sous l'égide des autorités nationales, seront mises en œuvre pour mieux prévenir l'« iatrogénie rupture ».

Le renforcement de la coopération européenne

La réponse aux pénuries de médicaments ne peut être uniquement française, aussi, la France a proposé dans le cadre de la feuille de route une meilleure coordination européenne. Le ministère chargé de la santé est fortement impliqué dans la Stratégie pharmaceutique pour l'Europe[9]. Adoptée le 25 novembre 2020, elle vise à créer un cadre réglementaire et à aider l'industrie à promouvoir une recherche et des technologies destinées aux patients afin de répondre à leurs besoins thérapeutiques tout en remédiant aux défaillances du marché. Dans ce cadre, la France est favorable à l'amélioration de la sécurité de l'approvisionnement en renforçant notamment les obligations d'approvisionnement et de transparence, par des notifications plus précoces des pénuries ou des arrêts de commercialisation par les industriels auprès des autorités nationales compétentes. Il est également proposé une obligation de plan de gestion des pénuries au niveau de l'Union européenne pour tout médicament essentiel.

Enfin, une cartographie européenne des chaînes d'approvisionnement devrait être réalisée et la France encourage une plus grande transparence et surveillance de la chaîne d'approvisionnement. La relocalisation de la production pharmaceutique au sein de l'Union européenne, ainsi que l'innovation dans ce domaine pourraient être une garantie de l'autonomie stratégique de l'Union européenne.

La feuille de route s'achève cette année et un bilan sera réalisé. Dans sa continuité, le ministère chargé de la santé poursuit des actions ambitieuses pour placer les patients au cœur de toutes les politiques sanitaires.

9. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/ip_20_2173