

**LES PAPIERS
DE RECHERCHE DE
L'ENA**

**Collection
GESTION DES
RISQUES**

PR ENA GR-2021-02



RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX ET MESURES DE PRÉVENTION ET DE RÉDUCTION DU RISQUE

BRIEUC LE PORT

Résumé

Les médicaments représentent un enjeu de santé publique et de sécurité important. Le processus de mise à disposition des médicaments pour les patients est complexe avec un nombre important d'acteurs publics et privés et aux intérêts parfois divergents. De plus, la mise à disposition des médicaments est normée par des exigences strictes de fabrication et de distribution. Malgré une satisfaction générale des patients face à l'approvisionnement de médicaments en France, le nombre de ruptures d'approvisionnement a été multiplié par vingt en dix ans. Pour comprendre cette problématique émergente, la démarche qualité de l'approche processus a été choisie. Cette analyse a, paradoxalement, mis en valeur les nombreuses mesures législatives, réglementaires et opérationnelles de santé publique déjà mises en place. Cependant, le risque perdure pour des raisons économiques, industrielles et réglementaires.

Les mesures préventives et correctives doivent être d'avantage renforcées. Le travail collaboratif engagé par tous les acteurs doit aboutir à une politique économique des médicaments compatible avec une mise à disposition durable, une réglementation harmonisée et souple ainsi qu'à des pratiques industrielles adaptées. Au niveau international, la coordination est fondamentale pour rétablir des relations commerciales et sanitaires équilibrées.

Mots-clés : Médicaments, rupture d'approvisionnement, approche processus, réglementation, économie.

Drug shortage in France: current state, preventive and risk minimization measures

Medicines represent an important public health. The process of making medicines available to patients is complex, both in terms of the number of public and private players, their interests, and the manufacturing and distribution guidelines. Despite overall patient satisfaction, the number of supply shortages has increased twenty-fold in ten years. To understand this emerging issue, the process approach was chosen. This analysis has, paradoxically, highlighted numerous legislative, regulatory and operational public health measures already put in place to offset this problem. However, this risk mainly remains for economic, industrial and regulatory reasons. Preventive and corrective measures must be strengthened. The collaboration work within all stakeholders, based on exchanges and transparency, must lead to an economic policy for medicines compatible with sustainable availability, harmonized and flexible regulations and adapted industrial practices. At the international level, coordination is fundamental to rebuild sufficient economical and health relations.

Key words: *Drugs, medicines, drug shortage, process approach, regulatory, economy*

L'auteur

Brieuc LE PORT est docteur en pharmacie.

L'École nationale d'administration n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les « Papiers de recherche de l'ENA ». Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

RUPTURE D'APPROVISIONNEMENT DES MÉDICAMENTS EN FRANCE : ÉTAT DES LIEUX ET MESURES DE PRÉVENTION ET DE RÉDUCTION DU RISQUE

PR ENA GR-2021-02

AOÛT 2021

BRIEUC LE PORT

Ce Papier de recherche est issu d'un mémoire soutenu en 2019 dans le cadre du Mastère Prévention et gestion territoriales des risques.

Retrouvez la publication sur :

<https://www.ena.fr/La-recherche-a-l-ENA/Publications/Collection-Les-papiers-de-recherche-de-l-ENA>

Vous êtes autorisé à partager et copier ce document à condition de le créditer, de ne pas l'utiliser à des fins commerciales et de ne pas le modifier.

Table des matières

1. Introduction.....	5
1.1.État des lieux	5
1.2.Les risques liés aux ruptures d’approvisionnement.....	10
1.3.Un contexte réglementaire évolutif.....	11
1.3.1. Les médicaments d’intérêt thérapeutique majeur.....	11
1.3.2. Les plans de gestion des pénuries.....	11
1.3.3. L’outil DP-ruptures	13
1.4. Plan	13
2. Méthode	14
2.1.L’approche processus.....	14
2.1.1. Définition et description de l’approche processus	14
2.1.2. L’étude du processus.....	16
2.1.3. Le bornage du processus	17
2.2.Les exemples	18
2.2.1. Les médicaments dérivés du sang.....	18
2.2.2. Les vaccins.....	19
2.2.3. Les médicaments indiqués en pédiatrie	19
3. Résultats	20
3.1.Les exemples de processus de mise à disposition de médicaments particuliers et leurs fragilités	21
3.1.1. Les médicaments dérivés du sang.....	21
3.1.2. Les vaccins.....	24
3.1.3. Les médicaments indiqués en pédiatrie	28
3.2.Le processus de mise à disposition d’un médicament et ses fragilités	31
3.2.1. Le sous-processus de fabrication.....	32
3.2.2. Le sous-processus de distribution en gros de médicaments	43
3.2.3. Les fragilités transverses au processus	47
3.3.Traitement des points de fragilité	54
3.3.1. Généralités	54
3.3.2. Plan d’action gouvernemental.....	57
3.3.3. Plan d’action du LEEM.....	59
3.3.4. Plan d’action du CNOP	59
3.3.5. Plan d’action du rapport d’information du Sénat.....	60
Conclusion.....	61
Annexes	64
Bibliographie.....	65
Glossaire	68
Table des figures	69

1. Introduction

1.1. État des lieux

Les ruptures d'approvisionnement sont de plus en plus fréquentes et sont devenues un réel enjeu de santé publique. Ce phénomène crée de nombreux risques pour la société et est source d'inquiétude pour la population et les patients, inquiétude aggravée par un relais médiatique important. Cette problématique a fait l'objet d'un état des lieux par de nombreux acteurs tant dans le secteur public que dans le secteur privé, en passant par des organisations telles que le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP).

Concernant le secteur public, les principales informations sont véhiculées par le ministère des solidarités et de la santé (MSS) et à travers la feuille de route « Lutter contre les pénuries de médicaments et améliorer la disponibilité des médicaments en France¹ », la direction générale de la santé (DGS) et l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM²). Plus récemment, une mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins a été initiée au Sénat par le groupe « Les Indépendants – République et Territoires ». Un rapport d'information³ complet a été publié le 27 septembre 2018.

Le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP), acteur central dans le domaine pharmaceutique, a publié de nombreux rapports analysant et expliquant les ruptures d'approvisionnement ainsi que les perspectives de solution, préventive et corrective, que la profession envisage pour traiter ce risque.

Concernant le secteur privé, les industriels du médicament sont nombreux et se sont déjà pleinement emparés du sujet. Contrairement à une opinion communément admise, les ruptures d'approvisionnement entraînent de fortes conséquences économiques, politiques et organisationnelles pour les industriels du médicament. Leur syndicat, le LEEM (les entreprises du médicament), s'est saisi du dossier et publie régulièrement un état des lieux et les travaux sur cette problématique sur son site internet.

Ce sujet est complexe en raison du nombre important d'acteurs et des intérêts propres à chacun. En effet, le circuit de médicament est un long processus, de l'approvisionnement en substances actives (*i.e.* possédant un effet pharmacologique, immunologique ou métabolique) et en excipients (substances qui entrent dans la composition d'un médicament et qui servent à incorporer les principes actifs), jusqu'à la distribution au patient, en ville et à l'hôpital, en passant par les diverses étapes de fabrication (production, conditionnement et stockage) et de distribution. On parle de **supply chain** (chaîne de distribution ou d'approvisionnement) de l'industrie pharmaceutique. La supply chain est définie comme « *une organisation destinée à livrer le produit attendu, en quantité désirée, au niveau de qualité attendu, au bon endroit, en temps et en heure. Et tout cela dans une optique de réduction des coûts, d'avantage*

¹ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

² L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, a été mise en place le 1er mai 2012 (à la suite de la publication du décret n° 2012-597 du 27 avril 2012). L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la Santé.

³ <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-7371.pdf>

concurrentiel et d'amélioration de la création de valeur »⁴ (Goetz-Lopes, 2007)⁵. Cette approche s'apparente au Toyotisme : en effet, on constate une responsabilisation des ressources humaines, une main d'œuvre réactive et de qualité combinée à une production organisée de manière à réduire les coûts et le gaspillage.

Une rupture d'approvisionnement correspond à une interruption de la disponibilité d'un médicament dans le réseau de distribution – pharmacie d'officine et pharmacie à usage intérieur (PUI)⁶ – durant une période de temps allant au-delà de 72 heures⁷. Les ruptures d'approvisionnement peuvent avoir comme origine :

une rupture de stock, c'est-à-dire l'impossibilité de fabriquer ou d'exploiter un médicament. Elle est définie par le décret du 20 juillet 2016. La rupture de stock peut avoir un impact national, européen et international. Elle correspond à une rupture de disponibilité chez l'exploitant (rôle défini au 3° de l'article Article R5124-2 du CSP) ;

une rupture dans la chaîne de distribution du médicament, c'est-à-dire un non-approvisionnement direct d'une officine ou d'une PUI en l'absence de rupture de stock. Cette rupture est souvent liée à une non-conformité d'exigence qualité, réglementaire ou environnementale identifiée par le laboratoire pharmaceutique.

Selon l'ANSM, les signalements de tension d'approvisionnement en médicaments, réalisés par des médecins, laboratoires pharmaceutiques, hôpitaux...ont été multipliés par 20 en dix ans (Figure 1) avec 44 tensions d'approvisionnement en 2008 contre 438 en 2014 et 868 en 2018 (LEEM, 2019). Les tensions d'approvisionnement sont les premiers signes d'une rupture d'approvisionnement. Par ailleurs, seuls les signalements de tensions et de ruptures d'approvisionnement des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) sont comptabilisés et figurent dans les statistiques diffusés par l'ANSM. Par exemple, il n'y a pas de signalement obligatoire à l'ANSM dès lors que la rupture d'approvisionnement concerne :

- un MITM dont l'indisponibilité dure moins de 72 h chez le pharmacien ;
- un médicament non MITM qui ne serait pas disponible, quelle qu'en soit la durée.

⁴ Définition issue de <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/biomedical-pharmath15/qualite-et-controle-des-medicaments-42642210/industrie-pharmaceutique-logistique-de-distribution-ag5435/>

⁵ V. Goetz-Lopes, 2007, Définition issue de *Industrie pharmaceutique : logistique de distribution*.

⁶ Pharmacie des établissements de santé et des établissements médico-sociaux

⁷ Décret n° 2012-1096 du 28 septembre 2012

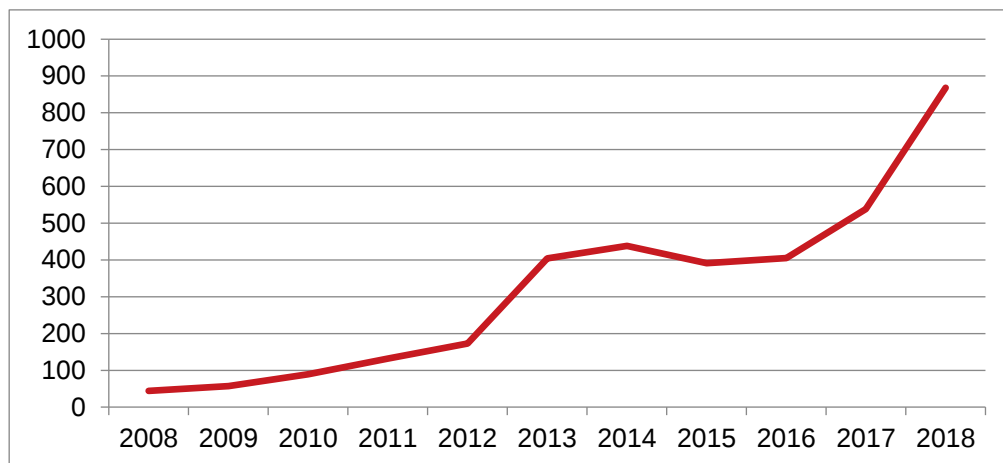


Figure 1 : Nombre de déclarations de tension d'approvisionnement en France (élaboration par l'auteur à partir de données recueillies auprès du site internet de l'ANSM)

Lors de la mission d'information du Sénat sur la pénurie de médicaments (2018), les rapporteurs ont interrogé des représentants de l'ANSM afin qu'ils se prononcent sur cette tendance. Il a été demandé, notamment, si cette courbe faisait état, ou d'une sous-déclaration auparavant, ou au contraire, d'une sur-déclaration actuellement. En réponse, l'ANSM a indiqué avoir connaissance d'un phénomène de sur-déclaration, lié au principe de précaution de nombreux laboratoires. En effet, ces derniers déclarent des tensions ou ruptures d'approvisionnement pour des médicaments qui ne sont pas des MITM (avec l'existence d'alternative thérapeutique). L'ANSM a également insisté sur le fait que les laboratoires étaient maintenant fortement responsabilisés et que la part de ruptures d'approvisionnement de MITM qui n'était pas déclarée était minime, voire nulle (Sénat, 2018).

Selon une enquête menée par le LEEM, la durée moyenne des ruptures d'approvisionnement (tous médicaments) était de 94 jours en 2013. (LEEM, 2014)

Le LEEM, conscient de l'enjeu de santé publique, met à jour mensuellement sur son site internet les données issues de l'outil DP-ruptures⁸ (Dossier Pharmaceutique concernant les ruptures d'approvisionnement). Ci-dessous figurent les durées médianes des ruptures déclarées uniquement en officine (Figure 2). On observe une augmentation constante de ces durées, d'autant plus forte depuis le mois d'août 2019.

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

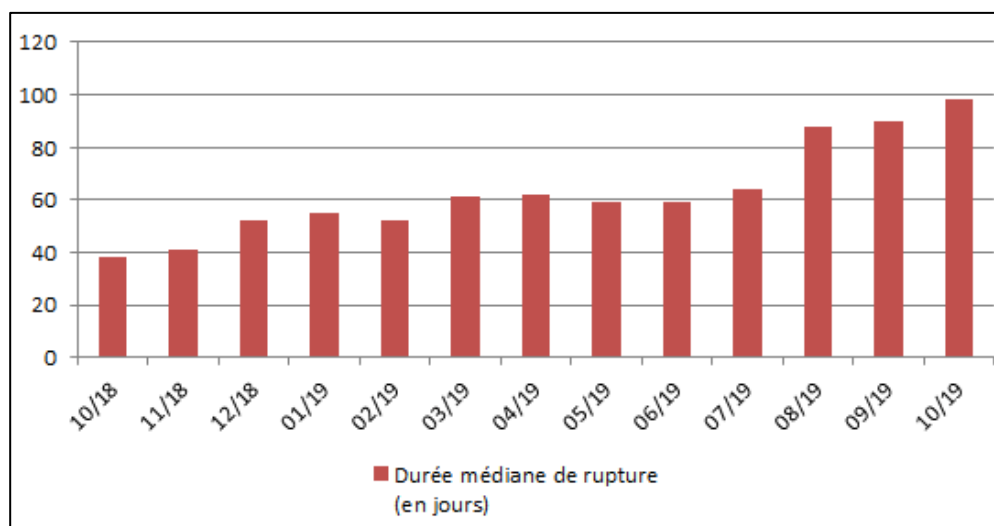


Figure 2 : Durées médianes des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine (Ordre national des pharmaciens, 2019)

Globalement, 5 % des médicaments (tous médicaments confondus) commandés chaque jour par les officines françaises sont en rupture d'approvisionnement. Selon le conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP), environ 2 % des codes identifiants de présentation (CIP) seraient concernés par une rupture d'approvisionnement de plus de 72 h. Le CIP⁹ permet l'identification de chaque présentation d'une spécialité pharmaceutique. (Ordre national des pharmaciens, 2019)

La différence d'offre de soins entre les officines et les établissements (hospitaliers et médico-sociaux) est un aspect important à prendre en compte. Cette différence se résume à la présence d'acteurs intermédiaires entre le fabricant et la pharmacie d'officine ou la PUI.

En effet, les pharmaciens d'officine passent directement commande au niveau des grossiste-répartiteurs et ont un grand choix de médicaments pour une même substance active (princeps et médicaments génériques). Les grossistes-répartiteurs achètent, stockent, distribuent les produits du monopole pharmaceutique auprès des officines, des PUI et de certains établissements autorisés en respectant les obligations de service public et les bonnes pratiques de distribution.

Pour les pharmaciens des PUI, les contrats se font via les centrales d'achat pharmaceutique (CAP). Les CAP sont définies dans l'article R. 5124-2 du code de la santé publique¹⁰ comme « se livrant, soit en leur nom et pour leur compte, soit d'ordre et pour le compte de pharmaciens titulaires d'officine ou des structures mentionnées à l'article D. 5125 – 24-1, à l'achat et au stockage des médicaments autres que des médicaments expérimentaux, à l'exception des médicaments remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie, en vue de leur distribution en gros et en l'état à des pharmaciens titulaires d'officine. »

Pour obtenir un meilleur prix, l'appel d'offre est souvent attribué à un unique fournisseur pour une substance active. Le principe de l'exclusivité (fait d'avoir un unique fournisseur) présente des avantages économiques face à la redondance (fait d'avoir

⁹ Le code CIP ou Code Identifiant de Présentation est un code numérique à 7 ou 13 chiffres qui permet d'identifier une présentation (ou encore conditionnement) d'un médicament.

¹⁰

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020764667&categorieLien=id>

plusieurs fournisseurs) plus couteuse. Cependant, cet aspect est fortement lié à l'origine des ruptures d'approvisionnement. Il sera étudié plus en détail ultérieurement et illustré par des exemples.

On observe également que le risque de rupture d'approvisionnement est plus important au sein de certaines classes thérapeutiques (exemple : antibiotiques, anticancéreux, antidouleurs). C'est le cas des médicaments du système cardiovasculaire, du système nerveux, des anti-infectieux généraux à usage systémique¹¹, des médicaments du sang et des organes hématopoïétiques et des antinéoplasiques et immunomodulateurs. Dans la classe thérapeutique des vaccins, plus d'un tiers des codes CIP est en moyenne en rupture. Cette disparité, en fonction des catégories de médicaments, est illustrée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Synthèse des déclarations de ruptures d'approvisionnement sur le portail DP-Ruptures en fonction des catégories de médicaments (du 01/02/15 au 30/11/19) (<http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>)

Catégories de médicaments (par classe ATC1)	Tous médicaments (1)			
	Nombre de CIP en rupture (2)	Nombre de codes CIP commercialisés (par catégorie) (3)	Pourcentage de codes CIP en rupture (par catégorie)	Durée médiane de rupture (en jours)
VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME	105	2 156	4,9%	51
SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES	8	584	1,4%	83
SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	276	3 521	7,8%	113
MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES	37	604	6,1%	92
SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES	52	735	7,1%	105
HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES	69	217	31,8%	91
ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE*	56	1 125	5,0%	248
ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS	5	445	1,1%	212
MUSCLE ET SQUELETTE	38	610	6,2%	156
SYSTEME NERVEUX	112	2 526	4,4%	48
ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES	6	72	8,3%	281
SYSTEME RESPIRATOIRE	31	800	3,9%	189
ORGANES SENSORIELS	34	331	10,3%	73
DIVERS	10	852	1,2%	377
pas classe ATC	32	1 026	3,1%	136
Total général	871	15 604	5,6%	98
*dont Vaccins	22	63	34,9%	408,0

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

¹¹ *Systémique* est un terme médical utilisé pour qualifier une affection qui atteint diverses localisations.

1.2. Les risques liés aux ruptures d'approvisionnement

Les ruptures d'approvisionnement de médicaments sont des événements inquiétants du fait de leur nombre croissant mais également des risques qu'ils entraînent. Ces risques sont nombreux et concernent de multiples acteurs, dont le patient directement. Le patient est la première victime des ruptures d'approvisionnement. Le défaut de disponibilité d'un ou de plusieurs médicaments peut entraîner de multiples conséquences. Le risque sanitaire lié à une rupture d'approvisionnement est important et multiforme, avec une augmentation du stress du patient, une interruption du traitement médical, un retard dans la prise en charge, une hospitalisation prolongée ou une perte de chance majeure jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital à court ou à moyen terme. Il a été remarqué qu'en cas de rupture, des alternatives au traitement n'étaient pas toujours disponibles et cela malgré le caractère indispensable de certains médicaments. Les ruptures d'approvisionnement peuvent également entraîner des erreurs médicamenteuses liées aux alternatives thérapeutiques mises à disposition dans ce contexte particulier.

Au-delà du risque sanitaire pour le patient, ces situations font également émerger des risques organisationnels, sociaux et psychologiques pour les personnels médicaux, paramédicaux et logistiques. En effet, ceux-ci consacrent de plus en plus de temps à la gestion de cette problématique et notamment à la recherche d'alternatives.

Il existe également un risque financier important pour l'Assurance maladie car les alternatives et les changements de prises en charge sont souvent plus onéreux que les traitements initiaux. Le surcoût financier est principalement lié au recours à des alternatives plus onéreuses et à l'importation de médicaments. Ces achats non prévus sont d'autant plus défavorables qu'ils ne font pas l'objet de négociation préalable entre l'acheteur et les laboratoires pharmaceutiques. Ces situations de rupture sont décrites dans les appels d'offre et marchés hospitaliers. Elles génèreraient des frais de plus d'un million d'euros pour les laboratoires pharmaceutiques, et cela uniquement pour les ruptures d'approvisionnement connues par l'AP-HP en 2011 (Sénat, 2018).

En Europe, 45 % des pharmaciens hospitaliers ont été confrontés à une rupture au moins une fois par semaine en 2014. Un sondage a été mené de juin à septembre 2013 auprès des pharmaciens hospitaliers concernant leur gestion des risques et des ruptures d'approvisionnement. Les constats réalisés par ce sondage, publié le 16 mars 2015 interpellent. En moyenne, 12,8 heures par semaine sont consacrées à cette problématique par PUI en Europe (Kim Pauwels, 2015).

Ces 12,8 heures se décomposent de la manière suivante :

- 4 heures pour l'identification et l'achat des alternatives thérapeutiques
- 2,2 heures consacrées au suivi des ruptures
- 2 heures pour les modifications de stock
- 2 heures de discussion au niveau des pratiques avec le personnel médical
- 1,6 heure pour le développement et l'adaptation des protocoles
- 1 heure de formation pour l'équipe soignante.

Ces situations entraînent des coûts importants pour les laboratoires pharmaceutiques, en raison de la mobilisation chronophage de leurs ressources humaines mais également de par les sanctions financières imposées par les autorités nationales compétentes. Dans la gestion de ces ruptures, de nombreux services des laboratoires pharmaceutiques sont mobilisés. Selon le LEEM, cela occuperait entre 2 et 25 heures par semaine de l'ensemble des parties prenantes. (LEEM, 2019)

1.3. Un contexte réglementaire évolutif

En réponse à cette augmentation des ruptures d'approvisionnement, les acteurs concernés ont souhaité compléter et amplifier les mesures et exigences réglementaires. La réglementation a évolué pour permettre une meilleure anticipation et une meilleure gestion des ruptures d'approvisionnement. Trois évolutions majeures ont eu lieu : la création du statut de médicament d'intérêt thérapeutique majeur (MITM), la création des plans de gestion des pénuries (PGP) et le DP-Ruptures.

1.3.1. Les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur

La notion de MITM existe depuis 2013. Elle est issue de la loi de modernisation du système de santé de 2016, codifiée à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique (CSP)¹². Le terme MITM désigne les « médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital ou représente une perte de chance importante pour les patients ». (Article L5111-4)

Les laboratoires pharmaceutiques et exploitants identifient ensuite les MITM qui nécessitent un plan de gestion des pénuries (PGP) selon les caractéristiques suivantes¹³ :

- l'absence de médicaments contenant la même substance active (ou appartenant à la même classe thérapeutique) disponibles en quantités suffisantes sur le territoire français, au regard de l'importance de la part de marché du médicament concerné en France. Il convient de tenir compte, le cas échéant, des spécificités au regard de son utilisation et de ses conditions d'administration, de la population cible et de la pathologie concernée ;
- les fragilités inhérentes à la fabrication du médicament concerné, notamment l'absence d'autres sites pour la fabrication ou le conditionnement des matières premières à usage pharmaceutique, du produit fini ou des articles de conditionnement (flacons, blisters, pipettes), la complexité de la réalisation des opérations précitées ou de celles relatives au stockage ou au transport du médicament concerné.

1.3.2. Les plans de gestion des pénuries

Une autre disposition réglementaire a été mise en place pour renforcer la prévention et la surveillance des ruptures d'approvisionnement, il s'agit des Plans de gestion des pénuries (PGP). Ces plans sont élaborés et mis en œuvre par les laboratoires pharmaceutiques et les exploitants dans l'intérêt des patients, pour prévenir et pallier les ruptures d'approvisionnement. Les laboratoires pharmaceutiques et les exploitants doivent également déclarer à l'ANSM la liste des médicaments pour lesquels ils élaborent un PGP (article L5121-31 de la loi 2016-41).

Dans le PGP, le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) décrit les informations générales du produit, les éléments de fragilité

¹²<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=JORFARTI000031913941&cidTexte=JORFTEXT000031912641&categorieLien=id>

¹³ Article 4 du décret n° 2016-993 du 20 juillet 2016 relatif à la lutte contre les ruptures d'approvisionnement de médicaments. Ce décret précise également les classes thérapeutiques auxquelles ces médicaments appartiennent. Voir : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032922434&categorieLien=id>.

identifiés lors de l'analyse du risque de rupture d'approvisionnement et les mesures en place visant à prévenir, gérer et limiter l'impact de telles ruptures. Le PGP est composé de trois parties principales : une première regroupant les informations générales, une seconde détaille les éléments de fragilité. Pour finir, une partie aborde les mesures à mettre en place en amont, pendant et après une pénurie.

Dans la première partie, concernant les informations générales, on retrouve la dénomination commune internationale (DCI) du produit concerné, la classe thérapeutique, l'indication et l'usage du médicament, les parts de marché, les canaux de distribution du laboratoire, l'impact patient en cas de rupture, les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché français, les alternatives thérapeutiques potentielles à l'étranger et les conditions de substitution.

Dans une deuxième partie, figurent les éléments de fragilité étudiés concernant l'approvisionnement (des matières premières et notamment la/les substance(s) active(s)), les étapes critiques de fabrication et de sous-traitance, la fragmentation de la chaîne de production et les éléments du marché (saisonnalité et volume de vente prévisionnel). À ce stade, un bilan des risques identifiés et des risques résiduels acceptables est réalisé.

Ensuite, la partie concernant les mesures se décline en quatre temps, à savoir :

- la surveillance et la prévention de la rupture d'approvisionnement avec le stock destiné au marché national, le seuil d'alerte de stock et le dispositif de surveillance des stocks, comme représenté dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Tableau synthétique des informations d'un plan de gestion des pénuries

Présentation	Consommation moyenne ville/hôpital	Couverture de stock cible	Délai d'approvisionnement	Stock de sécurité	Seuil d'alerte	Volume d'export annuel	Ratio export ville/hôpital

Le système, en cas de rupture, est décrit avec la chaîne d'alerte, les éléments de communications interne et externe ainsi que leurs cibles et la sécurisation de la *supply chain* (autre site de fabrication, par exemple).

- les actions pouvant être mises en place pour pallier à la rupture d'approvisionnement si elle devient effective : contingentement (qualitatif, quantitatif), restriction d'usage, remobilisation des stocks, dépannage d'urgence et les mesures de communication complémentaires à la déclaration à l'ANSM de la situation (numéro vert, questions/réponses, courriel et lettre aux professionnels de santé) ;
- la palliation avec la mise en œuvre d'alternative thérapeutique disponible en France et d'alternative thérapeutique potentielle à l'étranger pouvant être importée ;
- les modalités de remise à disposition sur le marché à savoir, le retour à la normale de la distribution peut se faire selon des critères quantitatifs ou qualitatifs.

À la fin du PGP, on retrouve les mesures qui sont envisagées par le laboratoire à moyen terme ainsi que la périodicité de revue du PGP en fonction des évolutions de la rupture d'approvisionnement.

1.3.3. L'outil DP-ruptures

Le DP-ruptures, ou « dossier pharmaceutique », créé par le CNOP, est en expérimentation et en cours de généralisation depuis 2013 pour pallier les ruptures d'approvisionnement. Le principe de cet outil informatique est principalement d'accélérer le partage d'information en cas de rupture, cela comprend :

- les déclarations anticipées de rupture par les exploitants aux autorités de santé, en indiquant les délais de rétablissement des stocks lorsque cela est possible ;
- les déclarations aux dispensateurs ;
- les réponses des exploitants aux déclarants en indiquant les dates de réapprovisionnement prévues (si disponible).

Cet outil est une aide à la décision pour chaque acteur, en lui permettant de disposer de toutes les informations nécessaires en temps voulu. Grâce aux questions posées à l'exploitant, le pharmacien dispensateur dispose des éléments pour décider :

- d'attendre le retour du produit, parfois en priorisant les patients ;
- de prendre contact directement avec le laboratoire lorsque cela concerne une urgence ;
- de rechercher une alternative thérapeutique, en discussion avec le prescripteur.

Le DP-ruptures permet aux pharmaciens, qu'ils soient en officine ou à l'hôpital, de signaler les ruptures d'approvisionnement au laboratoire exploitant et aux autorités sanitaires, à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et à l'agence régionale de santé (ARS) concernée. Cet outil est également utile pour les fabricants qui peuvent consulter les déclarations des pharmaciens, paramétrer une réponse type par produit et suivre les actions de résolution de la rupture. La prochaine étape pour le DP-ruptures est d'intégrer les grossistes-répartiteurs, autre acteur important de la chaîne d'approvisionnement des médicaments. Il est prévu que leurs besoins spécifiques soient pris en compte dans une version ultérieure du logiciel. Leur intégration leur permettra d'accéder simultanément aux déclarations des pharmaciens ainsi qu'aux réponses des laboratoires exploitants.

La création du DP-ruptures, la qualification de certains médicaments en MITM et la création des PGP montrent l'intérêt des acteurs privés et publics pour le sujet. En 2018, lors du Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) qui s'est réuni en présence du premier ministre Édouard Philippe, le gouvernement s'est engagé à établir un dialogue avec les fabricants (de médicaments et de principes actifs) pour créer les conditions nécessaires à l'anticipation des ruptures d'approvisionnement, en demandant une amélioration de la production de proximité et un maintien des lignes de produits matures, moins intéressantes économiquement pour les industriels.

1.4. Plan

Le présent travail portera sur l'analyse du processus de mise à disposition du médicament. Celle-ci sera illustrée par trois exemples de ruptures d'approvisionnement. Les exemples concernent les médicaments dérivés du sang (MDS), les s et les médicaments indiqués en pédiatrie.

Dans un second temps, nous étudierons les moyens préventifs et correctifs qui peuvent être mis en place au niveau des étapes clés du processus dans le but d'anticiper,

corriger et prévenir le risque de ruptures d'approvisionnement. Ces solutions seront également illustrées au travers de trois exemples.

En conclusion, nous rappellerons l'intérêt central des médicaments en termes de santé publique, l'implication globale de tous les acteurs qui se sont saisis du sujet, en annonçant notamment les perspectives futures de réduction du risque de ruptures d'approvisionnement.

2. Méthode

Dans un premier temps, nous allons décrire l'approche processus et son intérêt dans l'étude des ruptures d'approvisionnement des médicaments. Cette méthode permet d'identifier les étapes nécessaires pour atteindre un résultat donné. L'idée est donc d'extraire, grâce à cette approche, les fragilités inhérentes aux processus. Cette analyse sera ensuite illustrée et étayée par l'exploitation de trois exemples comportant des étapes particulières dans leurs processus. Ces exemples permettront également de documenter le modèle même des processus.

2.1. L'approche processus

2.1.1. Définition et description de l'approche processus

Le médicament est un produit de santé complexe caractérisé par un processus de mise sur le marché long et coûteux, résultant d'un ensemble de composantes scientifique, technique, réglementaire et économique. La mise sur le marché se décompose en deux phases : la fabrication du médicament et sa distribution jusqu'au patient. Toutefois, ce processus comporte l'implication d'un nombre important d'acteurs privés et publics : les laboratoires pharmaceutiques, les fabricants, les distributeurs, les grossistes-répartiteurs, les prescripteurs et leurs ordres professionnels, les dispensateurs et leurs ordres, les patients et associations de patients, l'État et les syndicats de l'industrie pharmaceutique. Il est intéressant, comme dans tout processus, de s'interroger sur la nécessité de son existence et donc dans notre cas, de l'enchaînement des phases qui mènent à la mise à disposition finale du médicament pour le patient. En effet, un médicament est mis sur le marché suite à l'identification préalable de besoins notamment de santé publique.

La norme ISO 9001:2008¹⁴ définit un processus comme un « *ensemble d'activités corrélées ou interactives qui transforme des éléments d'entrée en éléments de sortie* ». L'approche par processus est au centre de la démarche d'amélioration continue de la qualité. Un de ses objectifs est d'apporter une visibilité globale de l'activité afin que les responsables du processus puissent se saisir des ressources nécessaires, qu'elles soient logistiques, matérielles et humaines. Par conséquent, chaque acteur peut identifier sa responsabilité et sa fonction mais aussi les aspects relationnels qu'il est susceptible de développer avec les autres acteurs pour répondre aux objectifs. Ici, l'approche processus sera mis en perspective avec le contexte politique, médiatique et scientifique des ruptures d'approvisionnement, en raison de la forte croissance de ces

¹⁴ <https://www.iso.org/fr/standard/46486.html>

événements, des dysfonctionnements connus et identifiés et des recommandations et réglementations existantes.

La mise à disposition d'un médicament à un patient correspond entièrement à la définition d'un processus. En effet, il est composé d'éléments d'entrée, les matières premières (substances actives et excipients), qui sont transformés par des activités dont la fabrication, le transport et la mise à disposition pour le patient des éléments de sortie, les médicaments. Le processus se décompose en deux sous-processus, la fabrication et la distribution du médicament. On dit que ces sous-processus s'enchainent car les éléments de sortie du sous-processus de fabrication sont les mêmes que les éléments d'entrée du sous-processus de distribution, à savoir les médicaments fabriqués et stockés. Le processus, en tant que succession d'activités, concourt à la fois à la satisfaction des besoins et aux attentes des usagers, les patients dans notre cas.

Chaque sous-processus (et chaque étape de chacun d'entre eux) produit quelque chose et apporte une valeur ajoutée. C'est la description de cette valeur ajoutée qui permet d'identifier les enjeux, à savoir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'un médicament. Chaque processus a une fin et est décliné en étapes pour lesquelles les criticités sont identifiées lors de l'analyse.

L'approche processus est une méthode d'analyse et de modélisation, dont le but est d'améliorer l'efficacité d'un système, et, dans notre cas, l'efficacité de la mise à disposition d'un médicament. Afin d'étudier la rupture d'approvisionnement, il est intéressant de se pencher sur toutes les étapes qui composent le processus de mise à disposition du médicament pour déterminer les différentes étiologies du risque de rupture. L'analyse va permettre l'identification des points-clés les moins robustes du processus.

L'analyse du processus s'inspire du diagramme de causes et effets (ou encore diagramme d'Ishikawa) qui est un outil utilisé dans la gestion de la qualité (Barsalou, 2015).

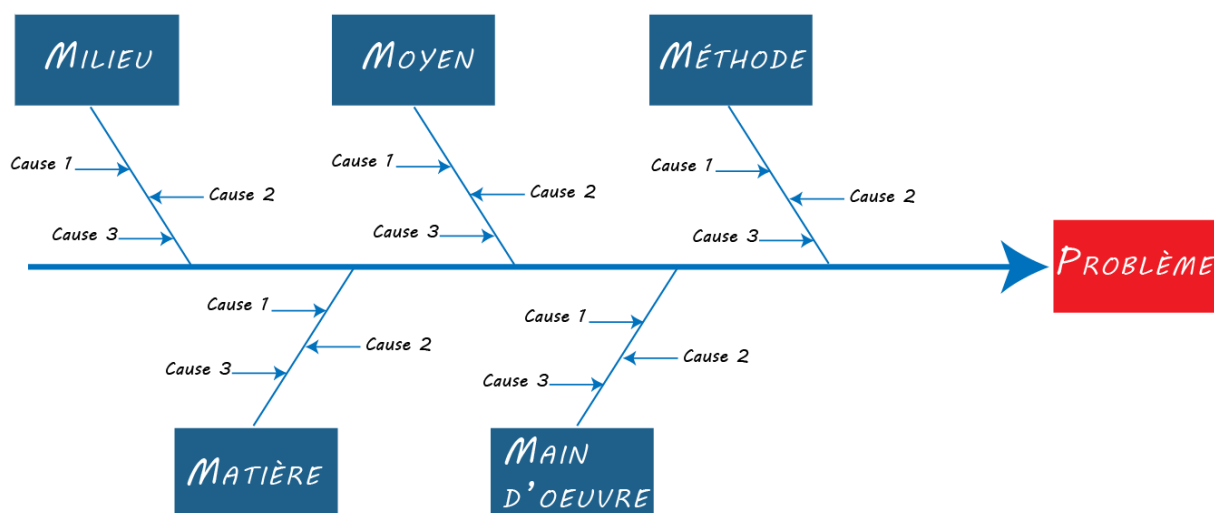


Figure 3 : Schéma du diagramme de causes et effets (ou « diagramme d'Ishikawa »)

Ce diagramme représente l'enchaînement des causes qui aboutissent à l'effet. Il peut être utilisé comme une représentation synthétique d'un processus mais également comme un outil de communication et de présentation des causes. Habituellement, ce diagramme permet l'étude de cinq paramètres, à savoir : la matière (les excipients et la/les substance(s) active(s)), le matériel (l'équipement, les machines de production, le matériel informatique, les logiciels et différentes technologies), la méthode (la logique

du processus et le mode opératoire), la main d'œuvre (toute intervention humaine) et le milieu (l'environnement qu'il soit médiatique, politique, physique ou économique).

Cette analyse permet d'évaluer l'organisation du processus dans le but de s'assurer de sa maîtrise et de sa bonne application en conditions réelles. La fabrication et la distribution du médicament présentent de nombreux enjeux et peuvent être sujettes à des instabilités à l'origine de dysfonctionnements plus ou moins importants avec des ruptures d'approvisionnement effectives ou potentielles.

La connaissance générale du processus et des relations entre les sous-processus a pour but :

- de renforcer les interactions entre les acteurs ;
- d'impulser une dynamique d'amélioration continue.

Dans l'analyse ci-dessous, l'approche choisie sera plus particulièrement celle de la chronologie du processus, étant donné que la fabrication d'un produit correspond à des éléments entrants qui subissent différentes opérations successives pour donner les éléments sortants.

2.1.2. L'étude du processus

Dans un premier temps, nous allons décliner les étapes de mise à disposition du médicament par la description des deux sous-processus, afin d'identifier les mécanismes en jeu, les acteurs, leurs interactions, leurs responsabilités et leurs missions. Cette description permettra une meilleure identification et la compréhension des enjeux fondamentaux pouvant impacter la mise à disposition finale du médicament. Lors de la description d'un processus, plusieurs questions peuvent se poser afin d'évaluer la pertinence, l'intérêt et l'efficacité des activités décrites.

L'identification du processus, sa description et son analyse sont réalisées grâce à de multiples supports, aux connaissances acquises lors de ma formation initiale et mes expériences professionnelles, ainsi qu'à l'analyse de la littérature dédiée à ce sujet et à des entretiens avec des experts des champs respectifs de l'approche processus et du médicament. Des données seront également issues de la feuille de route détaillée de la ministre de la santé, du rapport de la mission d'information du Sénat sur la pénurie des médicaments, des présentations et rapports de l'ANSM, du LEEM, du CNOP et de la documentation retrouvée sur internet.

Au cours de la description du processus de mise à disposition du médicament, nous nous poserons les questions suivantes :

- Cette étape est-elle nécessaire et indispensable ?
- Est-ce que cette opération est réalisée de la meilleure façon ?
- Est-ce que les opérations sont conformes aux exigences réglementaires de qualité et sécurité ?
- Est-ce que le processus répond totalement à l'attente des patients ?

Suite à la description du processus de mise à disposition des médicaments et des cas pratiques, le travail ci-dessous consiste à identifier et décrypter les points de fragilité.

En effet, les fragilités du processus seront également identifiées de manière rétrospective et bibliographique grâce aux rapports disponibles sur les risques de ruptures d'approvisionnement et à l'expérience professionnelle acquise lors d'emplois dans le domaine privé et à l'ANSM. L'identification précise de ces fragilités permettra par la suite de proposer des mesures préventives et correctives adaptées aux ruptures d'approvisionnement.

Pour conclure, l'exploitation des exemples permettra d'affirmer la réalité de certaines fragilités et l'efficacité des mesures mises en place suite à l'analyse rétrospective des trois cas pratiques.

2.1.3. Le bornage du processus

Le processus de mise à disposition du médicament est composé de ces deux sous-processus, la fabrication et la mise à disposition, représentés schématiquement dans la figure ci-dessous (Figure 4).

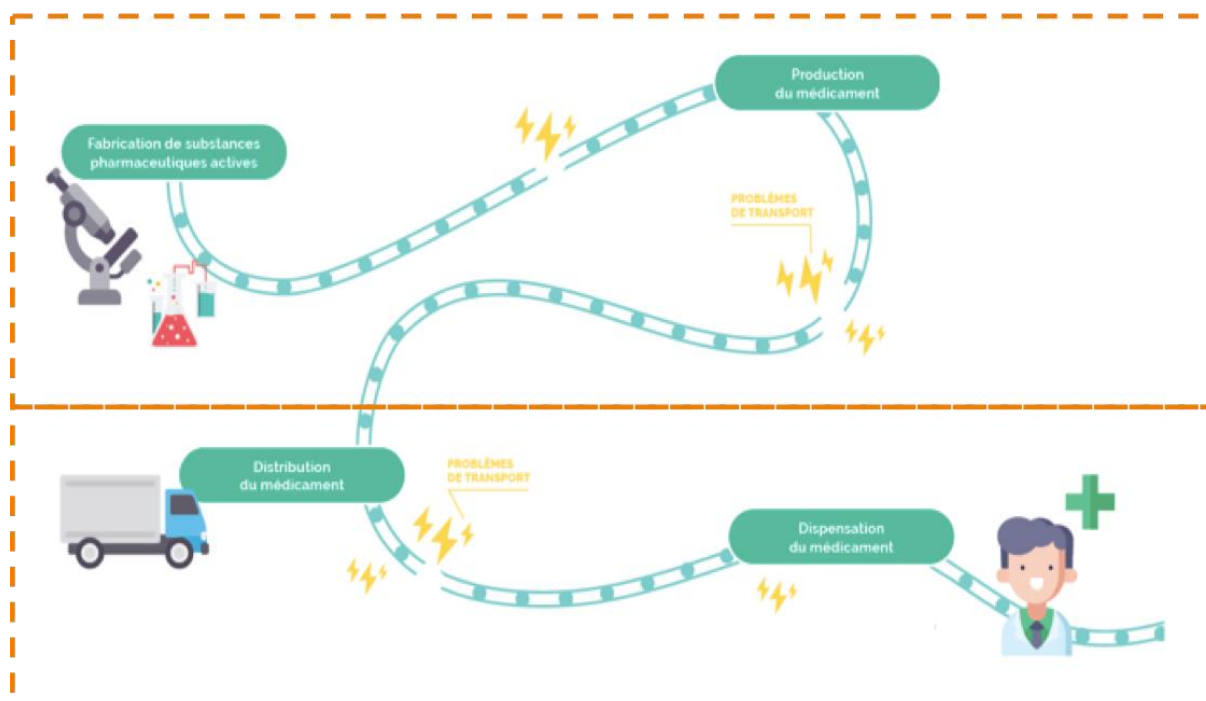


Figure 4 : Processus de mise à disposition d'un médicament avec les deux sous-processus de fabrication et de distribution du médicament (Sénat, 2018).

Les deux sous-processus de fabrication et de distribution du médicament fonctionnent dans un but de satisfaction d'une demande sanitaire des patients. L'intérêt d'un nouveau médicament est d'améliorer l'efficacité d'un traitement. Il s'agit donc de démontrer sa supériorité en efficacité, en sécurité et son plus faible coût par rapport aux stratégies thérapeutiques existantes. Cette supériorité, lorsqu'elle est avérée, permet de revendiquer un remboursement et un prix. Après examen du dossier, la Haute Autorité de santé (HAS) émet deux avis déterminants pour le médicament. Le service médical rendu (SMR) détermine le taux de remboursement par la Sécurité sociale (SS). Il est évalué initialement et peut évoluer dans le temps en fonction de l'utilisation du médicament, de nouvelles informations sur son profil d'efficacité, de sécurité ou de sa place dans la stratégie thérapeutique. Le SMR est fonction de plusieurs aspects dont :

- la gravité de la maladie pour lequel le médicament est indiqué ;
- l'efficacité et les effets indésirables ;
- la place dans la stratégie thérapeutique ;

- l'intérêt de santé publique.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR), lui, est le critère intervenant dans la fixation du prix d'un médicament remboursable et correspond au progrès thérapeutique apporté par le médicament. Il y a cinq niveaux : majeure, importante, modérée, mineure et inexistante (absence de progrès thérapeutique).

Parallèlement à ces évaluations, le laboratoire pharmaceutique dépose une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Différentes procédures d'AMM existent et présentent des particularités de mise à disposition des médicaments. Il y a quatre procédures d'obtention d'AMM :

- procédure nationale : elle concerne principalement les principes actifs connus. Elle est utilisée par les laboratoires pharmaceutiques pour les extensions de gamme d'un produit déjà présent sur le marché français, pour les nouvelles associations de principes actifs et pour les génériques ;
- procédure européenne centralisée : la demande est faite à l'Agence européenne du médicament (EMA) qui rend un avis à la Commission européenne laquelle décide, *in fine*, de l'accord ou non. Cette procédure est obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les médicaments orphelins, les nouvelles substances utilisées en oncologie, dans les maladies neurodégénératives, le SIDA et le diabète ;
- procédure européenne par reconnaissance mutuelle : c'est une reconnaissance, par les états-membres concernés, de l'AMM octroyée par un État membre de référence choisi par le laboratoire pharmaceutique ;
- procédure européenne décentralisée : elle s'applique lorsque le médicament n'a pas encore reçu d'AMM au moment de la demande. Cette procédure démarre en même temps dans tous les états-membres choisis par le laboratoire pharmaceutique.

2.2. Les exemples

Pour illustrer l'approche processus, trois exemples sont utilisés pour explorer les particularités de certains médicaments. Ces médicaments ont été choisis suite à l'identification d'étapes complexes au sein de leur processus, que ce soit au niveau de l'approvisionnement en matière première, du procédé de fabrication, du contrôle qualité ou de la population concernée. Dans un intérêt de confidentialité, les dénominations des laboratoires pharmaceutiques, des substances actives et des médicaments ont été anonymisés.

2.2.1. Les médicaments dérivés du sang

Les médicaments dérivés du sang (MDS) ont un statut particulier étant donné qu'ils sont fabriqués à partir du plasma humain ou du sang (directive 2001/83/CE). Les produits dérivés du sang sont définis par l'article L666-8 du CSP. Par exemple, certains facteurs de coagulation, les immunoglobulines, l'albumine et les anti-protéases sont des MDS. La qualité et la sécurité de ces produits sont fortement contrôlées du fait de la présence potentielle d'agents infectieux dans les matières premières. Ces médicaments présentent un intérêt thérapeutique fort et sont indiqués en réanimation, dans les troubles de la coagulation et les déficits immunitaires. Des ruptures d'approvisionnement sont observées pour ces médicaments en raison d'une augmentation mondiale des besoins et paradoxalement d'une incertitude de la demande. Celle-ci peut exister pour certains produits en fonction de l'actualisation des connaissances, tant à propos de l'efficacité que de la sécurité du médicament. Ces nouvelles informations peuvent modifier les stratégies thérapeutiques et par conséquent, les volumes de commandes. Pour les MDS, la durée entre la collecte du

plasma et la mise à disposition du médicament est de 9 mois. Ces MDS ont la particularité de ne pas avoir beaucoup d'alternatives thérapeutiques en quantité suffisante pour couvrir les besoins thérapeutiques.

Ces médicaments sont soumis à des règles particulières de suivi du signalement dans le cadre de la pharmacovigilance, science ayant pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables lié à l'utilisation des médicaments et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 du CSP. La directive 2005/62/CE décrit les normes et les spécifications de collecte et de contrôle conformément au système qualité approprié des MDS. Sur le territoire national, il y a une forte traçabilité des lots de MDS. En effet, tous ces lots sont accompagnés du certificat de libération des pools (mélanges) de plasma de matières premières utilisées pour ce lot. Par conséquent, les laboratoires de l'ANSM peuvent effectuer les tests nécessaires à la libération des lots des produits finis. (ANSM, 2017)

2.2.2. Les vaccins

Selon l'OMS, « *un vaccin est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps* ». Un vaccin est principalement composé d'un ou plusieurs antigènes vaccinaux, d'adjuvants, de conservateurs microbiens et de stabilisants. Il existe des vaccins vivants atténués et des vaccins inactivés.

La complexité des vaccins est liée à leur forme galénique injectable, à leur utilisation dans des traitements préventifs et au débat public actuel les concernant (mouvements anti-vaccins). En effet, les formes galéniques injectables sont plus à risque de rupture d'approvisionnement de par leur processus complexe de fabrication. Environ 50 % des MITM (Médicaments d'intérêt thérapeutique majeur) déclarés en tension ou en rupture étaient des spécialités injectables en 2017. Au niveau de la durée moyenne d'indisponibilité, les vaccins sont particulièrement impactés avec 179 jours contre 40 pour l'ensemble des médicaments (Sénat, 2018).

L'importance de la vaccination est portée avec insistance par le ministère des solidarités et de la santé. C'est pourquoi la rupture et les tensions d'approvisionnement de ce type de médicament peuvent susciter une forte incompréhension de la part des patients, mais également de la population en général. Par conséquent, la stratégie vaccinale promue par la France peut être présentée comme fragile avec une faible adhésion due aux risques de rupture mais également due à la défiance vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques dû au mouvement anti-vaccination, comme cité précédemment, et aux rumeurs de risques de développement d'effets indésirables graves (développement de sclérose en plaques, troubles liés à l'administration d'aluminium). Outre les populations saines qui se font vacciner dans le cadre d'un traitement préventif, certains vaccins sont également des traitements curatifs, souvent pour des maladies graves. C'est par exemple le cas des vaccins de MSD et Sanofi Pasteur contre le pneumocoque qui ont fait l'objet d'une pénurie. La Haute Autorité de santé (HAS) avait considéré que « *la situation de pénurie actuelle en VPP 23¹⁵ est inacceptable d'un point de vue santé publique* » (Recommandation vaccinale, Vaccination contre les infections à pneumocoque en contexte de pénurie de vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent (HAS, décembre 2017).

2.2.3. Les médicaments indiqués en pédiatrie

Les maladies et les symptômes atteignant l'enfant et qui ne peuvent pas être pris en charge par des médicaments adaptés sont nombreux. En effet, 20 % des Européens sont des enfants, soit plus de 100 millions de personnes, alors que plus de 50 % des

¹⁵ Vaccin pneumococcique 23-valent.

médicaments qui leurs sont prescrits n'ont pas été évalués et autorisés pour l'indication pédiatrique. Les médicaments sont donc plus à risque. En effet, la mise sur le marché d'un médicament indiqué en pédiatrie est complexe, étant donné que cette population est majoritairement absente des essais cliniques pour des raisons éthiques et médicales. L'investissement est très lourd pour les laboratoires pharmaceutiques qui souhaitent développer des médicaments pour les enfants. Les risques sont d'autant plus graves en situation de rupture car les alternatives médicamenteuses utilisées n'ont pas forcément d'autorisation de mise sur le marché, en pédiatrie et les connaissances chez les enfants sont restreintes. De plus, les ruptures d'approvisionnement chez les enfants font l'objet de polémiques, du fait du caractère sensible de cette population et des faibles données disponibles.

3. Résultats

Dans un premier temps, nous décrivons les cas pratiques afin d'identifier leurs particularités. Ensuite, le processus standard de mise à disposition d'un médicament sera expliqué. Lors des descriptions, les fragilités sont identifiées et expliquées au fur et à mesure. La troisième partie détaille des actions, des mesures préventives et correctives générales et spécifiques aux exemples.

Globalement, les causes principales de rupture d'approvisionnement selon un rapport du LEEM sont :

- une augmentation du volume de vente (20 %) ;
- des défauts des outils de production (15 %) ;
- un manque de matières premières et d'articles de conditionnement (15 %) ;
- une capacité de production insuffisante (15 %) ;
- des contrôles des médicaments non conformes (9 %) ;
- des autres causes : modifications d'AMM, arrêts de commercialisation, logistiques (25 %) (LEEM, 2019).

Dans cette liste, on distingue une majorité de causes survenant dans le sous-processus de fabrication du médicament, où se retrouve les nombreuses étapes techniques. Au-delà de la chronologie du processus, les informations laissent supposer que les étiologies des ruptures d'approvisionnement sont principalement mécaniques, de par la complexité industrielle des produits, et économiques avec une priorisation forte des objectifs financiers qui prennent l'avantage par rapport aux objectifs de santé publique.

Dans les politiques actuelles et dans le monde de la santé, les décisions commerciales et stratégiques visent en permanence un rendement de plus en plus élevé. Cette exigence est naturellement incompatible avec un approvisionnement continu et stable pour le marché mondial et les patients. Cette recherche de rentabilité optimale est observée à la fois par les acteurs privés mais également par les pouvoirs publics dont les objectifs sont de réduire la dépense associée aux médicaments. L'annexe 7 du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS), fixe un objectif d'économies à réaliser par l'assurance maladie. Concernant les médicaments, l'objectif d'économie était de 370 millions d'euros, ce qui représente 56 % de l'objectif d'économie global alors que les médicaments ne représentent que 15 % des dépenses de l'assurance maladie, de la consommation de soins et de bien médicaux. Au final, la part d'économie demandée aux médicaments représente 5,4 % de sa dépense de santé, soit la plus grande part parmi tous les autres postes de dépense de santé. Cet écart montre une contrainte forte imposée sur les médicaments. Or, contrairement à ce que l'on pourrait penser, le risque de rupture ou de tension d'approvisionnement serait dû aux effets pervers d'un prix trop faible des médicaments plus qu'à un prix élevé.

3.1. Les exemples de processus de mise à disposition de médicaments particuliers et leurs fragilités

Cette partie décrit les spécificités des processus des trois cas pratiques (les MDS, les vaccins et les médicaments utilisés en pédiatrie) choisis pour illustrer ce travail. Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont des médicaments dont le processus de fabrication est très complexe et sous la responsabilité majeure d'un laboratoire pharmaceutique détenu par l'Etat. Les vaccins sont des produits de santé caractérisés par une dimension médiatique importante et un processus de fabrication et de contrôle qualité très exigeants. Enfin, les médicaments utilisés en pédiatrie sont à fort risque médiatique aussi, étant donné la population concernée et le peu de données scientifiques existantes pour cette population.

3.1.1. Les médicaments dérivés du sang

3.1.1.1. Généralités

En France, c'est le laboratoire de fractionnement et de biotechnologies (LFB) qui fabrique la majorité des médicaments dérivés du sang (MDS). Le LFB est un acteur mondial dans les MDS dont l'État français est actionnaire à 100 %. La préparation des MDS se fait à partir de sang (ou de ses composants) collecté par les établissements de santé. Ces étapes ne peuvent être effectuées que par le LFB. La fabrication des MDS commence par la sélection des donneurs. Les critères de sélection sont précisés dans la circulaire du 15 janvier 1992. Cette étape de sélection des donneurs, pour assurer la sécurité transfusionnelle, est soumise aux bonnes pratiques de prélèvements. Elle comprend trois éléments à savoir :

- les principes éthiques du don avec les règles de limite d'âge, de volume et de fréquence des dons ;
- l'examen médical et clinique et l'entretien médical ;
- la réalisation des contrôles biologiques préalables au don : recherche d'hépatites, dépistage du VIH, recherche d'autres marqueurs viraux, dépistage d'autres virus et la recherche d'agents transmissibles non conventionnels.

L'obtention des MDS se fait par la décongélation du plasma, puis les étapes d'isolement et de purification et, enfin, les stades d'élimination/inactivation virale dédiés. Ces étapes permettent d'isoler les composants plasmatiques d'intérêt avec une très haute pureté et une innocuité virale maximale. Les MDS peuvent être obtenus par fractionnement du plasma. Ce dernier permet de dissocier le mélange complexe des nombreuses protéines qui possèdent chacune une activité physiologique différente. Cette étape peut se faire soit par précipitation par l'alcool soit par cryoprécipitation. Les MDS peuvent également être obtenus par recombinaison génétique. Cette technique est basée sur la production de protéines de structure primaire identique à celle des protéines retrouvées physiologiquement. La recombinaison génétique permet de réaliser une modification génétique de la cellule animale avec une insertion du gène codant pour la protéine recherchée.

L'étape de purification est réalisée par des méthodes comme la chromatographie (échange d'ions, affinité ou par gel filtration), la précipitation par les polyéthylènes glycols et l'ultrafiltration. Ces étapes de purification sont fondamentales afin d'assurer une innocuité virale et une sécurité des produits. Pour s'assurer de MDS sûrs, il

convient d'éliminer le risque majoritaire de transmission d'agents infectieux. Ces derniers peuvent être des bactéries, des parasites et des virus. Une dizaine de méthodes, physiques et chimiques sont à disposition pour éliminer et/ou inactiver les agents infectieux.

Pour finir, des étapes de contrôle (Figure 5) permettent de vérifier l'efficacité des procédés utilisés. La combinaison de plusieurs techniques de plus en plus sophistiquées autorise la sélection précise des donneurs pour produire des produits sûrs. Toutes ces étapes et ces contrôles représentent des éléments potentiellement bloquants dans la production de ces médicaments. Des mauvais résultats issus de ces contrôles pourraient retarder ou annuler la production d'un lot de MDS. Cette complexité joue donc sur la disponibilité finale des MDS (Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier, 1997).

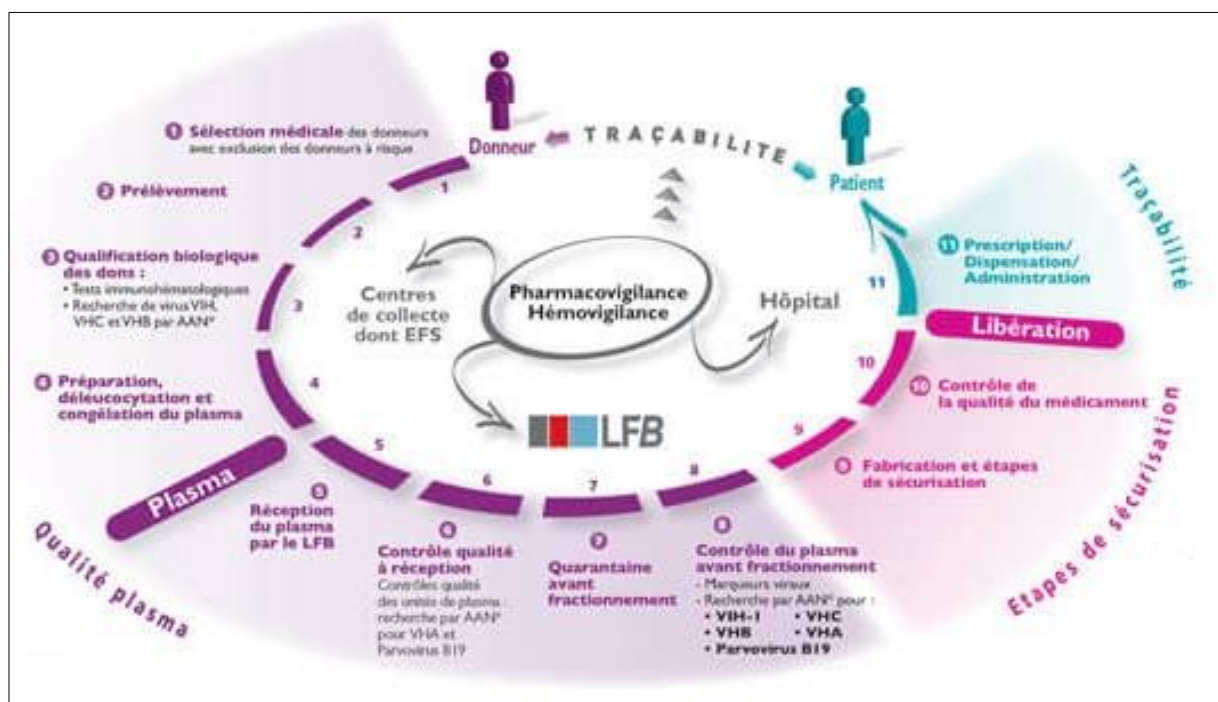


Figure 5 : Cycle de vie d'un médicament dérivé du sang (<https://www.groupe-lfb.com/produits-et-activites/la-securisation-biologique/>)

3.1.1.2. Cas pratique

Depuis 2017, on observe des difficultés d'approvisionnement de plusieurs MDS. Ces dernières sont liées à une inspection du LFB par l'ANSM en novembre 2016. Lors de cette inspection, de nombreuses et importantes non-conformités ont été observées. En conséquence, l'ANSM a décidé de prendre une première injonction¹⁶ en janvier 2017. Une inspection de suivi a eu lieu en janvier 2018 afin de constater l'effectivité des mesures demandées. De nombreux écarts précédemment relevés n'ont pas fait l'objet d'une mise en conformité suffisante, ce qui a conduit l'ANSM à prendre une deuxième injonction dans le but de finaliser la régularisation des écarts dans des délais contraints.

¹⁶ Document donneur d'ordre qui reprend les cas de non conformités et enjoint les mises en conformité.

Malgré ces différents écarts, le rapport bénéfice/risque de ces médicaments reste favorable après analyse des données globales d'efficacité et de sécurité. De plus, tous les lots commercialisés sont contrôlés par l'ANSM et sont réglementés de manière spécifique au niveau du contrôle qualité. Au regard de tous ces éléments, l'ANSM continue de suivre attentivement la mise en conformité des écarts relevés dans les injonctions et l'adéquation de l'approvisionnement et des demandes (ANSM, 2017).

Suite à ces difficultés, l'ANSM publie mensuellement un point d'information sur la couverture des besoins en MDS en concertation avec les laboratoires pharmaceutiques et les associations de patients. Ces adaptations thérapeutiques en situation de rupture d'approvisionnement sont également partagées par les patients qui acceptent une modification de leur mode de prise en charge. Les risques pour les patients ont été identifiés en lien avec les ruptures les plus critiques. Par conséquent, le risque sanitaire est évalué selon :

- l'indication du produit concerné ;
- la capacité de production du LFB ;
- la présence ou non d'alternatives thérapeutiques.

Une attention particulière est portée par l'ANSM sur ce risque car la couverture globale des besoins sanitaires (Figure 6) peut cacher des problématiques plus locales et/ou ponctuelles. Les professionnels de santé et les patients doivent par conséquent s'adapter à d'autres stratégies et pratiques, avec d'autres dosages ou d'autres médicaments disponibles, tout en y portant une vigilance accrue (ANSM, 2018).

Cette situation est d'autant plus délicate que le rapport bénéfices-risques des MDS est important et que le LFB appartient à 100 % à l'État français. De nombreux articles ont été publiés faisant état d'une stratégie de diversification trop ambitieuse et à des pratiques industrielles défaillantes, selon un rapport de la cour des comptes (Cour des comptes, 2017). Suite aux injonctions de l'ANSM et aux difficultés rencontrées par le LFB, le chiffre d'affaires a diminué de 5,6 % en 2017 et le LFB a enregistré une perte de 150 millions d'euros. Il est rappelé que depuis 2009, le groupe n'a jamais connu un chiffre d'affaires satisfaisant malgré les 70 millions d'euros d'investissement en recherche et développement (R&D).

Au-delà du risque sanitaire pour les patients, des risques sociaux et économiques liés à cette problématique sont apparus. En 2019, le LFB a projeté de supprimer environ 120 postes en France. Le rapport de la Cour des comptes fait état de la pertinence d'un actionnariat à 100 % de l'État et plaide pour une reprise par d'autres actionnaires (Latieule, 2019).

●	Le stock et les approvisionnements de l'ensemble des laboratoires sur le mois couvrent le besoin pour ces spécialités et ce dosage pour une période inférieure à 15 jours
●	Le stock et les approvisionnements de l'ensemble des laboratoires sur le mois couvrent le besoin pour pour ces spécialités et ce dosage pour une période de 15 jours à 1 mois
●	Le stock et les approvisionnements de l'ensemble des laboratoires sur le mois couvrent le besoin pour pour ces spécialités et ce dosage pour une période supérieure à 1 mois
- Le tableau fait apparaître l'ensemble des spécialités commercialisées en France (bénéficiant d'une AMM) et les spécialités pouvant faire l'objet d'une importation (<i>en italique</i>) pour répondre aux besoins en fonction des tensions et/ou ruptures des spécialités bénéficiant d'une AMM - Pour plus de détail sur la gestion des approvisionnements, cliquer sur le lien rubrique Rupture de stock des médicaments	

FVIII 2000 UI FACTANE	●	Tension d'approvisionnement et report sur d'autres dosages et d'autres spécialités.
FIX 500 UI ALPHANINE , BETAFACT, OCTAFIX, OCTANINE	●	
FIX 1000 UI ALPHANINE , BETAFACT, MONONINE, OCTAFIX, OCTANINE	●	
FXI 1000 UI HEMOLEVEN	●	
FvW 500 UI WILFACTIN	●	
FvW 1000 UI WILFACTIN	●	
FvW 2000 UI WILFACTIN	●	Tension d'approvisionnement et report sur d'autres dosages et d'autres spécialités.
FvW + FVIII 300 à 600 UI FvW FANDHI , VONCENTO	●	

Figure 6 : Couverture prévisionnelle des besoins en MDS au niveau national.

(Source : <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements2/>)

3.1.2. Les vaccins

3.1.2.1. Généralités

Les vaccins sont des médicaments d'origine biologique issus d'un processus de fabrication long et complexe (entre 6 et 22 mois). Ils présentent une variabilité de production importante car leurs substances actives ne peuvent pas être synthétisées chimiquement. Cette variabilité entraîne des difficultés de maîtrise de la reproductibilité dans la fabrication et donc un approvisionnement instable des vaccins. De plus, les contrôles de la qualité et de la sécurité des vaccins sont nombreux et exigeants. La fabrication s'opère en deux temps : la production de la substance active et la mise en forme pharmaceutique.

Outre des particularités spécifiques à certains vaccins, la production de la substance active se décompose généralement de la manière suivante (Figure 7) :

1. La constitution de la banque de germe permet de rassembler les virus et les bactéries devant garder des propriétés constantes dans le but de fabriquer des vaccins de qualité.

2. La mise en culture et l'amplification nécessitent une maîtrise des paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes et l'aération.
3. La récolte pour extraire l'antigène produit à partir du milieu de culture.
4. La purification et la concentration consistent à isoler la substance des impuretés et à concentrer physiquement la substance, par centrifugation par exemple.
5. L'inactivation de la substance produite est nécessaire à l'obtention d'un vaccin inactivé. Cette inactivation peut être réalisée soit thermiquement soit chimiquement. Elle supprime le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques utiles au déclenchement de la réponse immunitaire. L'objectif du vaccin est, rappelons-le, d'initier une réponse immunitaire spécifique à l'antigène fabriqué.
6. La fabrication des valences antigéniques¹⁷ qui a pour but d'assembler les substances antigéniques actives en un seul composé.

Après la fabrication de la substance active, la mise en forme pharmaceutique permet d'obtenir le produit final.

1. Dans le cas des vaccins combinés, ce sont les valences qui sont combinées. Par exemple, le vaccin DTP combine des valences de différents composants (diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche acellulaire).
2. La formulation est l'étape où des adjuvants et des stabilisants peuvent être ajoutés. Les adjuvants ont un double rôle : ils améliorent l'efficacité et la réponse immunitaire. Les conservateurs et les stabilisants améliorent la stabilité du composé. Des conservateurs peuvent également être utilisés dans les présentations multi-doses.
3. La répartition aseptique est la mise en flacon ou en seringue, assurée de manière stérile.
4. La lyophilisation est une transformation physique qui déshydrate le produit pour le rendre sous forme de poudre. La forme pharmaceutique en poudre permet une meilleure stabilité et conservation.
5. Le conditionnement correspond aux étapes d'étiquetage et de mise en boîte sous forme de lots qui représentent un ensemble homogène de fabrication de doses, de 50 000 à 1 million de doses par lot selon le type de vaccin.
6. Le contrôle et la libération des lots sont des étapes majeures pour les vaccins. Ces médicaments font l'objet d'un double contrôle, par les titulaires de l'AMM et par une autre autorité indépendante. Dès lors que les résultats des deux contrôles sont conformes, les lots sont libérés.
7. La livraison dans les pharmacies et centres de vaccination, est la dernière étape après la libération des lots.

¹⁷ La valence d'un anticorps est le nombre d'antigènes identiques que peut fixer une molécule d'anticorps

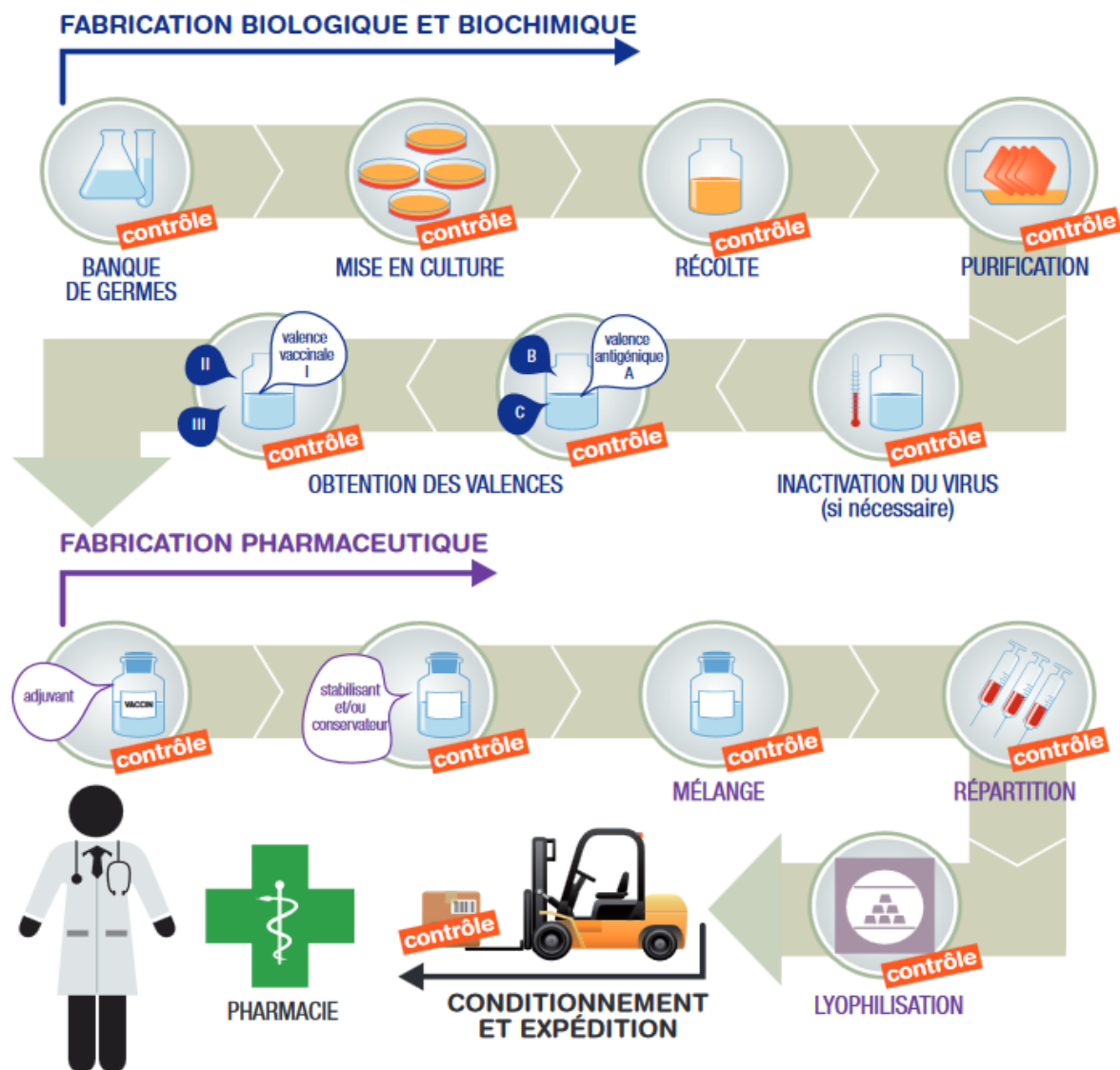


Figure 7 : Les étapes de fabrication d'un vaccin

(Source : <https://www.leem.org/sites/default/files/infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf>)

Pour un vaccin, le processus complet de production pharmaceutique peut durer de 6 (dans le cas d'un vaccin contre la grippe) à 36 mois (pour la production d'un vaccin contenant plusieurs valences). Pour ces produits, près de 70 % du temps de production est consacré aux procédures de contrôle de la qualité. La libération d'un lot de vaccins peut être conditionnée à la réalisation de plus de 1 000 contrôles de qualité effectués, soit directement par le laboratoire pharmaceutique soit par des organismes extérieurs.

3.1.2.2. Cas pratique

Le laboratoire A a informé l'ANSM mi-juin d'une rupture de sa spécialité vaccinale Y à compter de mi-juillet pour une durée d'au moins un an, du fait d'un arrêt de production de cette spécialité au niveau mondial. La spécialité Y est indiquée dans la prévention d'une maladie pour laquelle il existe de nombreux vaccins. Cependant, elle est indiquée également pour une population particulière où sa part de marché est de 100 %. Cette rupture est principalement liée à une demande mondiale croissante suite aux tensions d'approvisionnement sur les autres vaccins de prévention de cette maladie et aux

contraintes générales de fabrication des vaccins. Les vaccins Y2 et Y3 sont des alternatives au vaccin Y1.

Un laboratoire B concurrent a été sollicité et a confirmé être en mesure de pallier cette absence grâce à l'importation d'une spécialité alternative Y2 qui répond au besoin de la population particulière. Après une importation en masse d'Y2, la consommation n'a pas été celle attendue. Le laboratoire a suggéré que ces unités importées pourraient être de nouveau réparties en Europe où le besoin serait plus fort. Le laboratoire B, responsable d'Y2 a exploré avec sa maison mère la possibilité de poursuivre la mise à disposition d'Y2 en France. Suite à ces discussions, le laboratoire B a confirmé vouloir privilégier sa spécialité de base Y3 pour cette population et ne pas poursuivre les négociations pour obtenir une prise en charge d'Y2.

Pour information, la vaccination de la population particulière nécessite 8 injections avec Y3 au lieu de 4 avec Y2 et 3 avec Y1. Par analogie, une double dose d'antigène vaccinal et d'aluminium est administrée avec Y3 comparé à Y2. Le laboratoire A a déclaré une nouvelle rupture de stock de la spécialité Y à compter de mi-août 2018. Le stock résiduel donné par le laboratoire était inférieur à la consommation mensuelle. L'ANSM a donc demandé et reçu un tableau de suivi mensuel pour le mois de juillet 2018 par le laboratoire B avec les prochains approvisionnements.

Les informations communiquées par le laboratoire étaient rassurantes avec un stock permettant de couvrir les besoins pendant neuf mois et un prochain approvisionnement prévu mi-2019. Par ailleurs, au regard des informations actuellement à disposition de l'ANSM, le laboratoire B dispose de stocks suffisants en Y3 pour pallier l'indisponibilité de la spécialité Y en cas de rupture de stock.

Étant donné leur statut particulier, les vaccins font l'objet d'un suivi spécial. Les causes principales de ruptures d'approvisionnement de ces médicaments peuvent être rangées en trois catégories :

- une production insuffisante par rapport aux besoins, notamment liée à une augmentation imprévue des besoins mondiaux et une fabrication complexe ;
- des difficultés lors des contrôles des matières premières ou du produit fini et lors de certaines étapes de production ;
- des défauts qualité pouvant mener à un rappel de lot (soit patient soit officinal) qui assèche le marché (Vaccination Info Service, 2017).

Les besoins thérapeutiques sont calculés et publiés tous les mois pour assurer de leur couverture. Les informations nécessaires au calcul de la couverture prévisionnelle sont fournies mensuellement par l'assurance maladie mais surtout par les laboratoires pharmaceutiques.

Suite à l'annonce d'extension des obligations vaccinales applicables pour les enfants nés à partir du 1er janvier 2018, l'ANSM a interrogé les laboratoires pharmaceutiques pour connaître les éventuelles difficultés de couverture des besoins en vaccins qui pourraient survenir. Comme cela se fait pour les médicaments dérivés du sang, un suivi additionnel des approvisionnements, des stocks disponibles et des ventes des vaccins a également été mis en place entre les laboratoires pharmaceutiques et l'ANSM dès la fin de l'année 2017 (figure 8). Ce suivi particulier permet de surveiller l'adéquation, au niveau national, des unités disponibles avec les besoins définis par le ministère de la santé. Ce suivi fait l'objet d'une publication, comme pour les MDS, sur le site internet de l'ANSM.

	Disponible
	Risque d'indisponibilité locale et ponctuelle
	Indisponible
	Pour plus d'informations, en cas de tensions ou ruptures de stock, cliquer sur le lien rubrique rupture de stock de la spécialité concernée

Mise à jour : 05 février 2020

Spécialité pharmaceutique	Situation	Informations ANSM
HEXYON		
INFANRIX HEXA		
MENJUGATE		
M-M-RVAXPRO		
NEISVAC		
PREVENAR 13		
PRIORIX		
VAXELIS		

Figure 8 : Couverture prévisionnelle des besoins en vaccins au niveau national
(Source : <https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/Situation-des-approvisionnements-en-vaccins>)

3.1.3. Les médicaments indiqués en pédiatrie

3.1.3.1. Généralités

Les médicaments pédiatriques, comme expliqué auparavant, sont des médicaments dont la molécule est déjà connue et utilisée chez les adultes. La particularité des médicaments pédiatrique, outre le dosage, concerne particulièrement la voie d'administration du médicament. Contrairement à l'adulte qui peut facilement et volontairement déglutir, l'enfant peut naturellement ou en raison de sa maladie avoir du mal à déglutir. Par conséquent, les formes orales sèches sont souvent difficiles à administrer chez les enfants. Les voies d'administration principales retrouvées en pédiatrie sont la forme orale liquide (sirop) dans les situations peu ou pas urgentes et la forme injectable dans les situations plus sensibles. Ces formes pharmaceutiques liquides sont plus à mêmes d'entraîner des ruptures d'approvisionnement étant donné la complexité de production.

En effet, le règlement (CE) No 1901/2006 du parlement européen et du conseil du 12 décembre 2006, incitatif, a été mis en place afin de développer de plus en plus de formes adaptées à la pédiatrie. L'avantage conféré par ce règlement est une prolongation de la durée de protection du brevet de six mois pour toutes les formes des médicaments (y compris pour l'adulte). De leur côté, les États ont promis un prix plus élevé des médicaments pédiatriques afin d'inciter la recherche des industriels pour ces indications et ces formes pharmaceutiques. Les principales différences entre les formes pharmaceutiques utilisées en pédiatrie et la forme sèche (la plus présente pour les adultes) se retrouvent donc au niveau du processus de fabrication du médicament (Figure 9). La principale différence concerne la dilution du principe actif dans des liquides avec des excipients pour formuler un liquide (sirop, gouttes, solution).

3.1.3.2. Cas pratique

En pédiatrie, on retrouve souvent des formes pharmaceutiques liquides ou semi-solides. En effet, celles-ci ont l'avantage de disposer de formes homogènes, avec une concentration déterminée, divisible avec une grande précision et des principes actifs généralement mieux tolérés en raison de leur dilution, mais également mieux absorbés et actifs plus rapidement.

Les inconvénients de ces formes peuvent être une altération plus rapide (le principe actif est déjà en solution) et une incompatibilité entre les produits de dégradation et d'autres composants. De plus, la précision et l'exactitude de la dose administrée sont plus dépendantes du patient pour les formes qui ne sont pas en dose unitaire. Au niveau du contrôle qualité, les solutions font l'objet de nombreuses vérifications concernant la solubilité des différents composants, la viscosité, les dilutions, la décomposition et l'interaction des différents excipients (antioxydants, colorants, arômes, agents conservateurs, édulcorants). Au niveau du transport et du stockage, le caractère encombrant et fragile a été identifié comme un facteur de risque, notamment avec les flacons en verre qui sont plus susceptibles de se casser.

La molécule Z est un corticoïde utilisé dans de très nombreuses indications. Elle est présente dans de nombreux médicaments génériques. Cette molécule est majoritairement élaborée par un fabricant, qui la distribue ensuite aux laboratoires génériques. Le médicament princeps est commercialisé par le laboratoire G. La forme « solution buvable » cible particulièrement la population pédiatrique. En effet, après consultation des données du système national des données de santé (SNDS), 87 % des délivrances concernent les moins de 6 ans et environ 30 % ont entre 0 et 2 ans. Les médicaments à base de molécule Z connaissent un pic saisonnier de consommation et sont fabriqués de façon annuelle pour anticiper ce pic.

Le 6 juillet, l'ANSM a reçu une déclaration de défaut qualité d'un des laboratoires générique (le laboratoire C) de la molécule Z, concernant un défaut de stabilité. Ce défaut qualité a été retrouvé dans deux lots périmés (à 36 mois après production) avec la présence d'une impureté. Il s'agit du premier résultat non conforme concernant cette spécialité, sans historique ni cause racine identifiée. Le test de stabilité a été réalisé par un prestataire. Des nouveaux tests ont été réalisés par le fabricant et par un autre prestataire d'analyse. Les résultats des tests rapportaient des impuretés différentes et présentes en quantité variable selon les laboratoires et les méthodes utilisées. Une nouvelle méthode plus précise était en cours de développement chez le prestataire et sera transférée chez le fabricant en septembre.

En conséquence, l'ANSM a été informée le 10 août d'une rupture d'approvisionnement de la molécule Z en solution buvable au sein de trois laboratoires :

- le laboratoire C pour une durée indéterminée à partir du 20 août. Ce laboratoire a 22 % de parts de marché relatif aux officines et 75 % de parts de marché relatif à l'hôpital. Le stock disponible commun à la ville et à l'hôpital correspond à la moitié de la consommation (ville + hôpital). La cause de la rupture d'approvisionnement est le blocage des lots en raison du défaut qualité. L'ANSM note néanmoins que la production n'a pas été arrêtée ;
- le laboratoire D est déjà en rupture car son fournisseur est le laboratoire C. Il a 45 % de parts de marché en ville et 3 % à l'hôpital ;
- le laboratoire E est également en rupture. Il a 23 % de parts de marché en ville et 3 % à l'hôpital.

Le laboratoire C a contacté les concurrents de la même forme pharmaceutique :

- le laboratoire F annonce être en rupture d'approvisionnement en septembre. Il a 7 % de parts de marché en ville et 6 % à l'hôpital ;
- le laboratoire G est le titulaire de l'AMM du princeps et n'était pas concerné par le défaut qualité mais il a des parts de marché faibles (6 % en ville, 25 % à l'hôpital).

En compilant les différentes informations, les besoins thérapeutiques ne sont pas couverts jusqu'à début octobre *a minima* et les tensions pourraient perdurer jusqu'à novembre voire décembre en fonction de l'évolution de la situation. À noter qu'en parallèle, l'ANSM a été informée en août 2018 d'une déclaration d'arrêt de commercialisation de la spécialité Z2 en solution buvable (laboratoire H), qui constituait une alternative possible.

Des mesures de contingentement ont été prises par le laboratoire C en ville et à l'hôpital, et par le laboratoire E en ville. Le contingentement¹⁸ a fait l'objet d'une recommandation après consultation des professionnels de santé pour réserver en priorité la prescription de la spécialité Z, solution buvable en gouttes, aux nourrissons de moins de 2 ans et de restreindre leur utilisation à certaines situations cliniques. Ces recommandations ont fait l'objet d'une publication début septembre. La recherche de solutions alternatives a été infructueuse notamment quand le laboratoire H a confirmé qu'il n'existait pas de possibilité de fournir la spécialité Z2 à cause de l'arrêt de commercialisation et de l'absence de stock disponible en France et dans le monde. Un suivi des stocks a été mis en place avec les laboratoires E, G et C de manière hebdomadaire. Lors d'une réunion, le laboratoire G a indiqué ne pas prévoir retourner dans le circuit ville mais assure pouvoir couvrir tous les besoins de l'hôpital pour tous les laboratoires sur une durée de 10 mois. Par conséquent, des reports de la ville vers l'hôpital vont surement être observés. Par ailleurs, le laboratoire G suit attentivement son stock en milieu hospitalier, n'ayant pas voulu imposer de contingentement. Cependant, un tel contingentement pourrait être organisé par le laboratoire si le stock diminue trop rapidement.

La situation reste tendue malgré l'annonce du calendrier de mise à disposition des lots selon les laboratoires par le fabricant :

- 2 lots pour le laboratoire C mi-octobre ;
- 2 lots pour le laboratoire D début et mi-novembre ;
- 2 lots pour le laboratoire E mi-novembre ;
- 1 lot pour le laboratoire F fin novembre ;
- 2 lots pour le laboratoire C : mi-décembre ;
- 2 lots pour le laboratoire D : mi-janvier.

Début septembre, l'ANSM a formulé une première demande d'importation du médicament princeps et une réunion s'est tenue mi-septembre entre le laboratoire G et l'ANSM. Contrairement aux premières informations obtenues, il s'avère qu'aucune importation depuis un autre pays européen n'est possible à cause de quantités disponibles trop faibles. Un produit était disponible hors Union Européenne mais ne correspondait pas à l'AMM française. L'ANSM a demandé au laboratoire G de continuer ses investigations sur d'éventuelles importations. Fin septembre, une réunion téléphonique s'est tenue entre le laboratoire G et l'ANSM pour investiguer les possibilités d'importation auprès d'autres pays, sans résultats.

L'ANSM a demandé d'augmenter la quantité des lots en cours de fabrication pour tous les laboratoires afin de couvrir au mieux les besoins de marché. Le laboratoire C est en discussion avec le fabricant pour savoir si ces quantités pouvaient être augmentées. Le laboratoire G a indiqué qu'il multipliait sa production par quatre. Au regard des parts de marché actuelles, cela ne permettait toujours pas de couvrir tous les besoins. Cette augmentation de production aurait pu être mise en œuvre en novembre pour une mise à disposition des produits finis en janvier 2019. Suite à une réunion entre l'ANSM et les laboratoires, il a été rappelé la difficulté d'avoir une visibilité sur la production après janvier 2019. La situation est restée tendue en octobre et en novembre sachant que le pic de vente n'était pas encore atteint.

¹⁸ Le contingentement est une mesure d'encadrement de la distribution des médicaments

Une réunion a été organisée fin octobre entre l'ANSM et les laboratoires pour suivre les ventes réelles et le contingentement. Fin octobre, à titre exceptionnel, l'ANSM ne s'est pas opposée à la fabrication de lots ayant 18 mois de péremption pour couvrir au mieux les besoins du marché dans un contexte de tension d'approvisionnement. Initialement, la péremption était de 12 mois. Les prolongations de péremption permettent de maintenir les médicaments plus longtemps sur le marché. Il a été redemandé au laboratoire C de soumettre sous forme de variation¹⁹ à l'ANSM, sous 9 mois, les éléments justificatifs de cette péremption à 18 mois.

Mi-janvier, les besoins ne sont toujours pas couverts et le laboratoire C a été interrogé sur les capacités de production de son fabricant. Les soucis rencontrés sur le plan des contrôles analytiques (divergences de résultats entre deux laboratoires d'analyses) n'auraient selon lui pas d'impact sur le rendement de production. Le problème de stabilité rencontré début 2018 a interrompu les fabrications pendant quelques mois et le fabricant n'a pas été en capacité de remonter ce stock depuis la reprise des fabrications. De son côté, le fabricant a répondu être au maximum de sa capacité de fabrication. La ligne de fabrication n'est, en effet, pas dédiée à la production de ces spécialités en solution buvable.

En conclusion, les actions prises par l'ANSM ont été de :

- contacter et réunir fréquemment les différents laboratoires ;
- réaliser un suivi des stocks laboratoires et des ventes de façon hebdomadaire, au moins jusqu'à fin 2018 ;
- publier la fiche de rupture de stock sur le site internet de l'ANSM fin août ;
- solliciter une autre autorité compétente nationale dans l'UE pour étudier les mesures de gestion mises en place dans ce pays ;
- poursuivre les investigations concernant les alternatives en cas de rupture prolongée ;
- demander l'augmentation de la fabrication des lots ;
- mettre en place un contingentement quantitatif en lien avec les professionnels de santé compte tenu de cette situation pour d'optimiser la distribution des stocks résiduels tout en conservant un stock de sécurité jusqu'à rétablissement de la production.

Au côté des industriels, des laboratoires publics pourraient être incités à produire, en séries limitées, des références peu rentables pour des maladies rares ou pour des indications en pédiatrie et en gériatrie. En effet, des mandats de production pourraient être attribués à des entreprises françaises ou européennes pour la production de médicaments « de niche », dont la rentabilité est jugée insuffisante en raison d'une population cible très restreinte. Les subventions et incitations financières associées à ces mandats de production seront compatibles avec la réglementation européenne sur les aides d'État, compte tenu du motif de préservation de la santé publique qui y est associé.

3.2. Le processus de mise à disposition d'un médicament et ses fragilités

Cette partie aborde le processus de mise à disposition d'un médicament dit « classique ». Ce processus est composé de différentes étapes et opérations allant de l'approvisionnement en matières premières à l'accès au médicament pour le patient.

¹⁹ Une variation est un terme technique utilisé pour évoquer une modification du dossier de l'autorisation de mise sur le marché. Un avis de l'ANSM doit être rendu pour chaque variation demandée. Il existe trois catégories de variations selon le degré d'importance.

Comme préalablement décrit, ce processus se scinde en deux sous-processus, chacun ayant ses particularités. Ces dernières seront identifiées et étudiées afin d'en évaluer les fragilités. Il s'agit dans un premier temps du sous-processus de fabrication qui permet d'aboutir à la forme physique du médicament. Dans un second temps, le sous-processus de distribution permet l'acheminement du médicament jusqu'au patient, représentant du « besoin sanitaire ».

3.2.1. Le sous-processus de fabrication

La fabrication d'un médicament comprend plusieurs étapes comme l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle qualité, la libération des lots et les opérations de stockages correspondantes. De plus, la fabrication d'un médicament est régie par de nombreux référentiels qualité qui fixent les exigences du système qualité, en laissant les entreprises adapter leur mise en œuvre.

Du point de vue réglementaire, les étapes de la fabrication d'un médicament sont encadrées par des lignes directrices adoptées par l'International Conference on Harmonisation: les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et les bonnes pratiques de distribution (BPD).

Dans l'industrie pharmaceutique, les référentiels qualité les plus utilisés et importants sont les bonnes pratiques de fabrication (BPF), la ligne directrice ICH Q10 et la norme ISO9001. Ces référentiels sont en fait :

- des exigences réglementaires : les BPF et les réglementations nationales sont imposées aux laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent des produits sur le marché et d'applicable obligatoire ;
- des normes ou des recommandations : ICH Q10 et ISO9001 supposent une démarche volontaire du laboratoire pharmaceutique fabricant afin de satisfaire aux exigences qualité, d'application non obligatoire.

Les BPF industrielles des médicaments à usage humain comportent neuf chapitres. Les neuf chapitres concernent la gestion de la qualité, le personnel, les locaux, la production, le contrôle de la qualité et l'auto-inspection. Cette dernière comporte des lignes directrices particulières concernant la fabrication des médicaments stériles, des médicaments biologiques, des médicaments à base de plantes et des médicaments, dérivés du sang ou du plasma humain.

Un des enjeux de la production pharmaceutique, cité dans la feuille de route²⁰ de la ministre des solidarités et de la santé, est la proximité géographique des usines avec le territoire français. En France, on compte 271 sites de production, 44 136 employés dans cette branche dont 19 059 emplois dans la fabrication et le conditionnement. En Europe, la France figure au 4^{ème} rang des producteurs de médicaments après avoir été premier pendant treize ans, de 1995 à 2008. Ce déclin d'attractivité de la production française est lié à une production consacrée majoritairement à la fabrication de produits chimiques matures et non des nouveaux médicaments innovants. En 2017, l'agence européenne du médicament (EMA) et la commission européenne (CE) ont autorisé 87 nouveaux médicaments. Parmi ces 87 médicaments, seulement 6 sont ou seront produits en France contre 18 en Allemagne, 14 en Angleterre et 14 en Irlande.

Dans le cadre de l'étude du risque de rupture d'approvisionnement, il est intéressant de regarder ce qui est produit directement sur le territoire national. En effet, la production locale permet de s'affranchir de nombreux facteurs de risque liés aux transports

²⁰ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/31142_dicom_pe_nurie_de_me_dicamentsv8.pdf

internationaux ainsi qu'aux relations économiques et gouvernementales. Concernant la production pharmaceutique en France, les statistiques sont inquiétantes :

- 22 % des médicaments remboursés sont produits en France ;
- 50 % des médicaments non remboursés sont produits en France ;
- 30 % des génériques sont produits en France ;
- 27 % des vaccins sont produits en France ;
- 17 % des principaux médicaments à l'hôpital sont produits en France ;
- 3 % des anticorps monoclonaux sont produits en France.

La fabrication d'un médicament est fortement dépendante de sa forme pharmaceutique. La description du processus ci-dessous concerne un médicament sous forme sèche, forme la plus communément retrouvée sur le marché des médicaments.

3.2.1.1. Extraction des matières premières

À la première étape de la production de médicament, on retrouve des matières premières ayant de multiples origines, avantages et inconvénients. Ces dernières sont souvent affectées de défauts qualité et réglementaires tel que des contaminations par des substances dangereuses pour la santé, des dégradations de l'efficacité du médicament, la persistance d'impuretés ou de substances inutiles ou encore le non-respect de normes environnementales. Les origines de ces défauts seraient principalement liées à la complexité d'extraction et la recherche d'un produit moins onéreux, souvent de moins bonne qualité et sécurité.

Les matières premières à usage pharmaceutique sont tous les composants des médicaments décrits dans l'article 5111-1 du Code de la santé publique (CSP), à savoir les substances actives et les excipients les éléments de mise en forme pharmaceutique pour l'utilisation du médicament. Elles sont fabriquées et stockées selon les BPF et distribuées selon les BPD.

Les principales difficultés liées à l'extraction de matière première sont :

- une diminution des réserves ;
- des problématiques géopolitiques, climatiques et économiques des pays producteurs ;
- une demande imprévue et trop élevée ;
- un problème de transport ;
- une suspension d'activité suite à une inspection ;
- une concentration trop forte de la production.

3.2.1.2. Synthèse de principe actif et des excipients

Un principe actif est une substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans un organisme. Il peut avoir plusieurs origines : extraction de sources naturelles, synthèse par voie chimique ou par hémisynthèse (utilisation d'un précurseur de la substance d'intérêt extrait naturellement puis transformé chimiquement) ou enfin génie génétique (insertion d'un gène codant une protéine dans une bactérie, utilisée en vecteur).

Par ailleurs, les principes actifs d'origine animale présentent de nombreux problèmes liés à l'utilisation des tissus animaux, tels qu'une mauvaise conservation des organes, une activité inconstante et des caractères organoleptiques désagréables. Les progrès réalisés avec l'hémisynthèse et les biotechnologies permettent de s'affranchir de tels inconvénients.

De plus, certaines ruptures d'approvisionnement sont dues à des raisons assez éloignées de la chaîne de fabrication et de distribution des médicaments. Dans

certaines situations, un manque de cohésion et de communication entre les acteurs peut mener à une situation de rupture d'approvisionnement. En avril 2018, un pic de pollen a entraîné rupture d'approvisionnement ponctuelle de certains antihistaminiques du fait de l'augmentation massive de la demande. De nombreux médicaments consommés en fonction de la saison peuvent connaître des situations de tension lorsqu'un problème ponctuel impacte la chaîne de fabrication ou de distribution. (Sénat, 2018)

Par exemple, des tensions d'approvisionnement sont apparues en lien avec l'accident nucléaire de Fukushima. Le produit concerné est un anticoagulant (pour le traitement d'hémorragies), fabriqué à partir notamment de protamine. Cette substance est extraite directement des œufs de saumon pêchés dans la zone de Fukushima. Suite à l'incident, la zone de pêche a été interdite pendant plusieurs années et cela a eu une incidence sur l'ensemble de la production mondiale de ce médicament.

Un autre exemple concerne l'héparine, un médicament anticoagulant d'action immédiate. La substance active peut être issue d'intestins de porc. Or, la peste porcine africaine touche de nombreux porcs au niveau mondial que ce soit dans l'Union Européenne en 2014 ou plus récemment dans le continent asiatique en Chine (août 2018), en Mongolie (janvier 2019), à Taiwan et au Vietnam (en février 2019) avec un risque de diffusion mondiale. (anses, 2019)

Cette infection retrouvée chez les porcs fait suspecter une problématique sanitaire étant donné l'origine de la substance active de l'héparine. En l'occurrence, la majorité des héparines de bas poids moléculaire et non fractionnées disponibles sont produites par les porcs chinois. En effet, la Chine, le plus gros producteur mondial de porc, a perdu 150 millions de porcs sur 440 millions à cause de cette maladie. Déjà en 2008, une rupture d'approvisionnement soudaine avait eu lieu suite à une maladie virale chez des porcs chinois (Vilanova, 2018).

Ces épidémies révèlent certaines fragilités dans la chaîne d'approvisionnement des matières premières lorsque la production est basée principalement sur une espèce animale d'un seul pays. On en revient à cette notion d'exclusivité qui sert à diminuer les coûts mais qui empêche la présence d'alternative et donc par définition, l'anticipation du risque de rupture d'approvisionnement.

Les principes actifs d'origine microbiologique et biotechnologique sont des principes actifs obtenus à partir de micro-organismes divers ou à partir de cellules. Les progrès de la science font qu'on est passé de l'utilisation de micro-organismes proprement dits à des produits élaborés par ces micro-organismes puis à des produits élaborés par des cellules préalablement modifiées à cet effet. C'est ce qu'on appelle la biotechnologie moderne.

Dès le début du processus de fabrication, la synthèse des principaux composants du médicament présente des fragilités telles que :

- une défaillance momentanée de production ;
- une qualité insuffisante par rapport aux exigences sanitaires ;
- des fermetures de sites liés aux inspections sanitaires ;
- une concentration de la production.

Le marché mondial des substances actives est complexe et incertain. Le nombre d'acteurs et de localisations géographiques se réduisent en raison de décisions économiques, stratégiques et géopolitiques. Le décrochage de l'industrie pharmaceutique française et européenne représente une inquiétante perte d'indépendance sanitaire en matière de substance active et d'excipients, au profit de l'Asie du Sud-Est, et plus particulièrement de la Chine et de l'Inde.

Les raisons qui ont conduit l'industrie de production de substance active à être délocalisée dans la région Asie du Sud-Est sont que cette dernière permet une plus forte compétitivité de la main d'œuvre disponible et une moindre pression réglementaire notamment en matière d'écologie. Cette délocalisation des sites de production de matières premières est menée par une logique de regroupement industriel. La sous-traitance de la production des substances actives dans les pays asiatiques présente l'avantage de dégager des effets d'échelle avec un accroissement des volumes de production qui génère des économies de coût de production. Les fabricants d'Asie du Sud-Est s'engagent sur des volumes de production massifs, à destination de nombreux clients au niveau mondial.

Cette mondialisation aurait commencé en 1989 lorsque le marché des substances actives était déjà très concentré : les sites de fabrication des substances actives étaient souvent rapprochés des sites de fabrication des médicaments et étaient gérés par les mêmes opérateurs. Le marché était donc captif entre la substance active et le médicament. Jusqu'en 2006, des pays développés ont importé des produits avec une compétitivité forte, dont les substances actives, ce qui a eu pour conséquence une diminution des coûts et donc un investissement plus important sur des activités d'innovation en matière de produits de santé. Sur le marché des substances actives et des médicaments, et notamment pour les génériques, on observe une évolution du marché avec peu de fournisseurs de substances actives et de nombreux fabricants de médicament (Académie Nationale de Pharmacie, 2011). Cette segmentation de la chaîne de fabrication et l'éloignement géographique entre les différentes étapes de fabrication d'un médicament ont complexifié le marché en général et participé à l'augmentation de ruptures d'approvisionnement.

Le 30 juillet 2018, 2 335 sites de production de substances actives étaient situés dans l'espace économique européen (EEE). Ces sites représentent 20 % des sites de production de substances actives au niveau mondial (base de données EudraGMDP). À titre comparatif, la Chine possède 2 794 sites, soit plus que tout l'EEE réuni (Figure 9). Cela permet de constater la dépendance mondiale, mais surtout européenne de l'approvisionnement provenant des pays d'Asie du Sud-Est et de la Chine plus particulièrement. Cette dernière, avec l'Inde concentrent à elles seules 61 % des sites de production de substances actives destinées à des médicaments commercialisés dans l'EEE. Au total, 80 % des fabricants de substances actives utilisées dans la composition des médicaments à usage humain disponibles en Europe sont situés en dehors de l'Union Européenne (EMA, 2017). La forte diminution du nombre d'acteurs du marché de la production de matière première, et particulièrement du nombre de sites de production de substances actives entraîne une tension que l'on retrouve sur l'ensemble de la chaîne de fabrication des produits de santé.

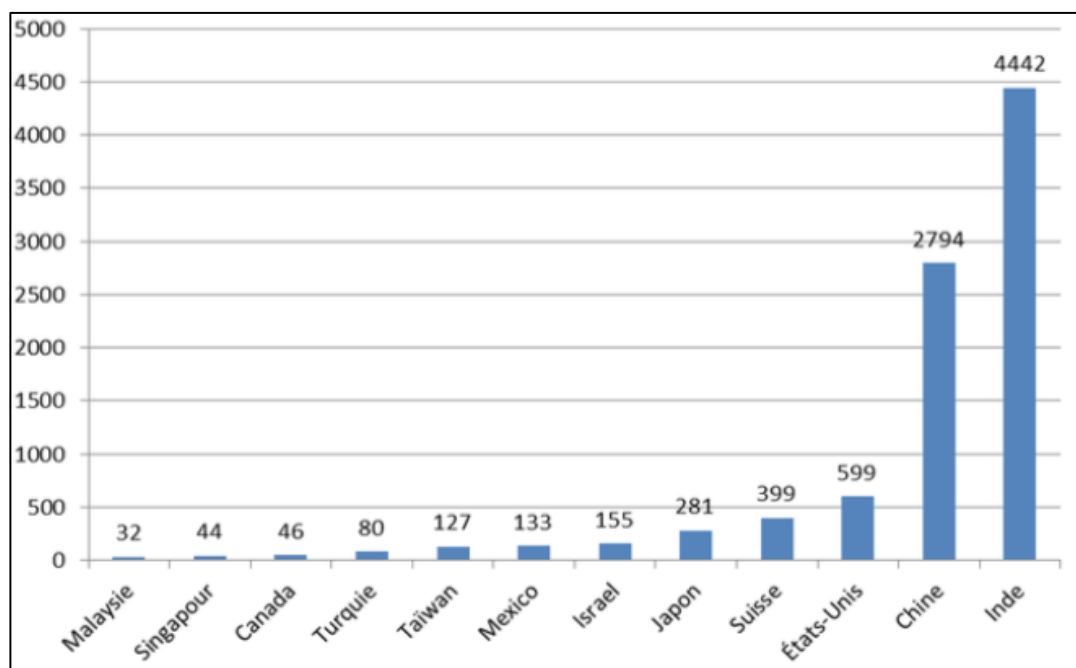


Figure 9 : Nombre de site de fabrication de substances pharmaceutiques actives pour les médicaments commercialisés dans l'Espace économique européen (EEE) (EudraGDMP, 2018)

En France, l'Académie nationale de pharmacie (ANP) a alerté, dès 2011, des difficultés d'approvisionnement qui allaient s'intensifier sur les substances actives à usage humain. L'analyse de l'ensemble des facteurs a permis de faire des propositions adaptées à chacun des problèmes identifiés, et susceptibles d'apporter des solutions concrètes à court et à long termes, tant sur le plan français qu'europpéen. Les principales propositions de l'ANP consistaient à :

- fixer une liste de substances actives tombées dans le domaine public, dont une rupture d'approvisionnement pourrait entraîner des risques sanitaires importants et pour lesquels les alternatives sont rares ;
- s'intéresser prioritairement aux substances actives de classes thérapeutiques d'intérêt telles que les antibiotiques, les antirétroviraux, les anti-cancéreux, les anesthésiques, les anticoagulants, les immunoglobulines et les médicaments utilisés dans les situations d'urgence (substances anti choc anaphylactique) ;
- faire un inventaire des risques et des opportunités en lien avec les industriels et les laboratoires pharmaceutiques pour définir une politique de relocalisation à long terme, particulièrement pour les substances actives pour lesquelles il n'existe qu'un unique fabricant. (Académie Nationale de Pharmacie , 2013)

De manière générale, un produit perd de la valeur au fur et à mesure de sa commercialisation, c'est une des conséquences de l'obsolescence. Cette baisse de prix incite les laboratoires pharmaceutiques à externaliser leur production afin de réduire le coût et de maintenir une certaine rentabilité. Les producteurs de substances actives profitent donc du passage du brevet dans le domaine public et de l'ouverture du marché aux entreprises génériques pour augmenter leur volume de production et réduire leurs prix.

Les principales causes de cette délocalisation des sites de production de substances actives sont donc la mondialisation, la recherche accrue de profit et l'exacerbation des contraintes réglementaires et notamment environnementales en matière de rejets et de déchets.

De la même manière que pour les principes actifs, des exigences existent également pour les excipients et les adjuvants pharmaceutiques. Leur présence dans la composition du médicament doit être justifiée, ils ne doivent pas présenter d'incompatibilité chimique et/ou physico-chimique, ils doivent être relativement inertes, ne pas posséder d'effet pharmacologique et ne pas agir sur la biodisponibilité²¹ du médicament. Il en existe de multiples familles comme les colorants, les arômes, les édulcorants, les agents conservateurs, les antioxydants, les antiagglomérants, les antimoussants, les émulsifiants, les absorbants, les humectants, les surfactants, les agents d'enrobage, les gaz d'emballage et les propulseurs. Ils posent eux aussi des problèmes. Certes, ces substances utiles à la fabrication et à la formulation d'un médicament présentent des faibles risques. Toutefois, en raison du nombre parfois important d'excipients qu'il faut utiliser pour un produit, les risques propres à ces produits se combinent et deviennent non négligeables. En effet, des interactions entre les différents excipients sont possibles et peuvent aboutir à une modification indésirable des propriétés pharmaceutiques, galéniques et pharmacologiques du médicament.

3.2.1.3. Usine pharmaceutique de fabrication et de conditionnement

Après l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les composants du futur médicament sont pesés, c'est à dire que l'on dose la quantité qui sera présente dans le médicament. La précision de ce dosage a une importance plus ou moins grande en fonction du produit. Néanmoins il est nécessaire de le respecter le plus possible. Ensuite, il y a une étape importante de mélange des composants, pour assurer une certaine homogénéité. Puis le séchage, la compression et l'enrobage sont réalisés. Ces étapes diffèrent et sont adaptées en fonction de la forme pharmaceutique recherchée (Figure 10).

²¹ La biodisponibilité est la fraction (pourcentage) intacte d'un médicament qui atteint la circulation sanguine (circulation systémique).

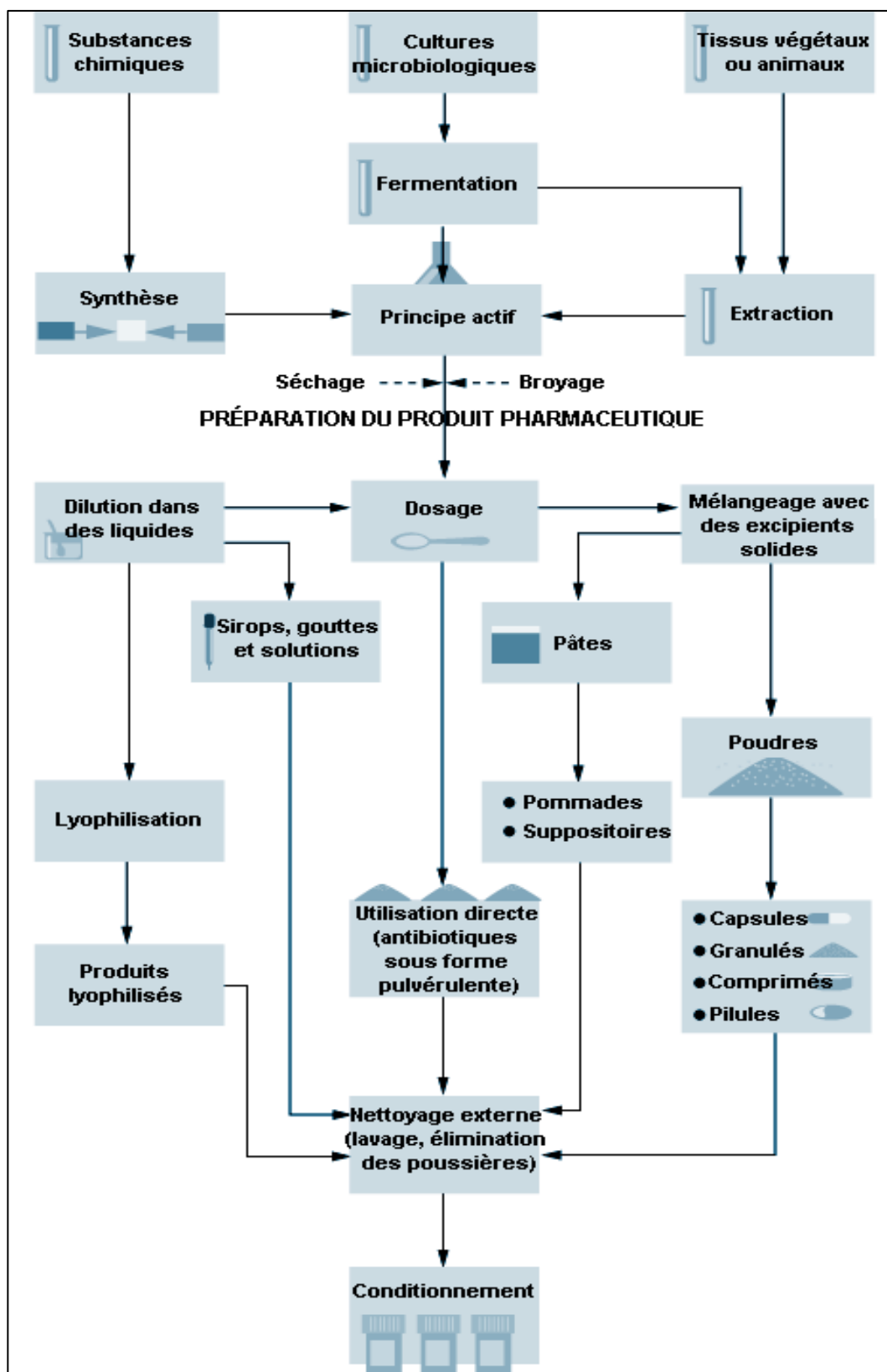


Figure 10 : Les grandes étapes de la fabrication d'un médicament (<http://www.ilocis.org/fr/documents/ILO079.htm>).

Le conditionnement d'un médicament a pour but de protéger le médicament et de délivrer une information pertinente assurant le bon usage du produit. Ce dernier fait partie intégrante du dossier d'AMM. Le conditionnement primaire (blisters, tubes) est en contact direct avec le médicament, son objectif premier est de le protéger. Le conditionnement secondaire (ou extérieur) n'est pas en contact direct avec le médicament (boîte), son objectif est de présenter le médicament avec le nom, le dosage, la composition qualitative et quantitative en substances par unité, la forme pharmaceutique, les mises en garde spéciales, le numéro de lot, le data matrix (code-barres bidimensionnelle qui permet d'intégrer une importante quantité d'information sur une surface réduite), la date de péremption, le nom et l'adresse du titulaire de l'AMM. Les médicaments sont mis en boîte avec l'ajout de la notice, également présente dans le dossier d'AMM.

Les usines de fabrication et/ou de conditionnement se sont développées parallèlement à la mise sur le marché de médicaments variés, sur des aspects relatifs à la qualité pharmaceutique, à la taille des lots ou à la forme pharmaceutique. De nombreuses entreprises ont donc fait des choix qui ont conduit à des fragilités liées à :

- une spécialisation trop poussée (formes pharmaceutiques) ;
- des délais techniques et administratifs de validation-qualification ;
- une concentration des sites de production et délocalisation.

En effet, on observe une croissance et un accès limité au marché, contraint par la pression des prix, une faible valorisation de l'innovation, un maintien des portefeuilles faiblement valorisés²² et un ralentissement du renouvellement du portefeuille des usines de production. Ce dernier est principalement dû à une diminution de l'innovation sur les molécules chimiques et une faible capacité de bioproduction. Cette perte d'indépendance se traduit par le fait que les patients français ne sont pas prioritaires pour les industries désormais fortement implantées en Asie. C'est cette perte d'indépendance sanitaire qui se caractérise par une rupture ou tension d'approvisionnement dès lors qu'un événement impacte une des étapes de la fabrication et de la mise à disposition d'un médicament.

²² Le maintien des portefeuilles faiblement valorisés est en lien avec les difficultés de positionnement sur les génériques présentant un faible bénéfice du aux brevets qui tombent dans le domaine public.

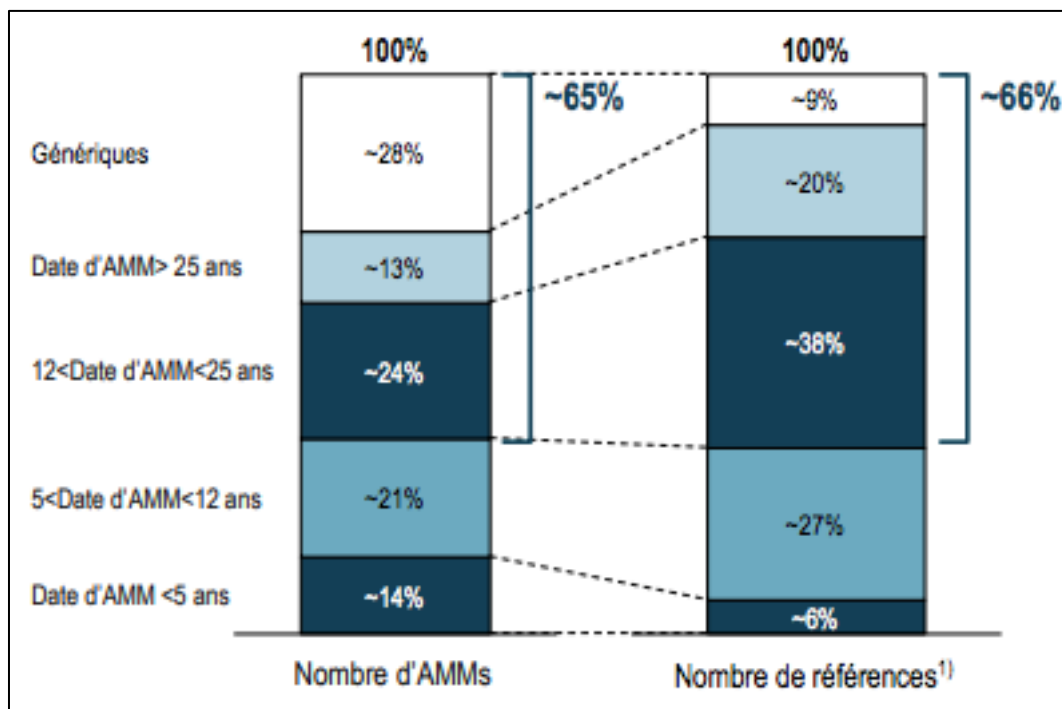


Figure 11 : Indicateur de maturité du portefeuille de production basé sur l'AMM et les références associés en France (LEEM, 2018).

La figure ci-dessus décrit les indicateurs de maturité en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Plus l'AMM est ancienne, moins le produit est valorisé, en raison notamment du déremboursement sur les volumes, des brevets qui tombent dans le domaine public et des nombreuses alternatives qui arrivent sur le marché. Afin de corriger ce manque d'attractivité, le maintien d'une production existante comprenant une compétitivité sur le générique ainsi que l'attribution d'usine de production française pour les molécules en lancement au niveau européen sont envisagés par les laboratoires pharmaceutiques situés en France.

Le flux tendu

Dans le cadre de la mondialisation forte du marché des produits de santé, les plannings de production sont construits en flux tendu, permettant un stock minimum de produit immobilisé tout en maintenant une rentabilité maximale. Le flux tendu désigne une méthode d'optimisation de production. Il s'agit de réduire à zéro les stocks de matières premières et de produits finis pour réduire les coûts et minimiser les délais. Issue du toyotisme, la production en flux tendu s'applique majoritairement dans l'industrie et est rendue possible par un acheminement régulier des marchandises en amont et en aval de la production. Pour pratiquer le flux tendu, une coordination parfaite est nécessaire entre les différents acteurs, à savoir les professionnels des achats, de la logistique, de la production et de la vente. Une production de lots de grande taille permet d'assurer un stock de sécurité plus important. Toutefois, la logique actuelle est plutôt portée vers la production de lot de taille moindre dans le but de permettre une plus grande flexibilité du carnet de commande et de limiter l'impact de la destruction d'un lot, le cas échéant, sur le chiffre d'affaire.

L'augmentation non prévisible des ventes (peut être liée directement à une autre rupture par effet cascade)

En 2018, la Chine est devenue le deuxième marché mondial du médicament (8,2 % du marché mondial) derrière les États-Unis (cabinet d'études IQVIA, 2019). Le marché chinois a un très fort potentiel de croissance, estimé entre 6 et 10 % par an jusqu'à

2022. Le gouvernement chinois souhaite rattraper d'ici 2030 le niveau de santé publique des pays développés. Des mesures visant à encadrer et sécuriser l'accès aux médicaments de base ont été mises en place, avec la fixation de 307 médicaments dits « essentiels ». La Chine lance par ailleurs de vastes campagnes de vaccination. À titre d'exemple, en 2010, 100 millions d'enfants chinois ont été vaccinés contre la rougeole. En mai 2018, deux millions de personnes ont été vaccinées en Afrique de l'Ouest grâce à la plus vaste campagne mondiale de vaccination contre le choléra. Cette campagne de vaccination a été la principale cause de rupture d'approvisionnement de vaccins dans le monde, alors que les vaccins provenaient d'un stock mondial.

Dans le cas des vaccins, la forte demande n'est pas la seule donnée à prendre en compte. D'autres causes ont été identifiées et décrites auparavant telles que la longue durée de production, la complexité des normes réglementaires et l'absence d'harmonisation des calendriers vaccinaux au niveau international. L'importance de ces médicaments devrait inciter l'instauration d'un pilotage international concret pour limiter ces ruptures d'approvisionnement.

La sérialisation

Les normes imposées sur le conditionnement secondaire (packaging) des médicaments peuvent retarder la fabrication ou le conditionnement et favoriser ainsi les tensions d'approvisionnement. Un des exemples récents, mis en place officiellement à partir du 9 février 2019, est la sérialisation obligatoire des boîtes de médicaments soumis à prescription médicale obligatoire. Cette sérialisation se traduit par l'intégration d'un numéro de série individuel dans le data matrix apposé sur la boîte de chaque médicament. À l'origine, le data matrix, ne comportait que le CIP, la date d'expiration et le numéro de lot. L'objectif principal de la sérialisation est d'assurer une traçabilité des médicaments par boîte afin de lutter contre les contrefaçons de médicaments de la fabrication jusqu'à la dispensation. Cette mesure européenne compte mettre définitivement fin au commerce dangereux et illégal des médicaments falsifiés dans le monde. Pour appliquer ce règlement européen, chaque ligne de conditionnement a dû être modifiée dans le but d'apposer un numéro unique sur chaque boîte. De plus, la gestion informatique de toutes ces données a dû être mise en place au niveau national (France Medicines Verification Organisation (FRMVO) et européen (European Medicines Verification Organisation EMVO) pour assurer le partage des informations. Suite à la mise en place de la sérialisation, de nombreux arrêts de ligne production ont été observés avec des risques de tensions d'approvisionnement liés à des difficultés dans la libération des lots. Certains laboratoires ont même demandé à l'ANSM des dérogations de délais pour intégrer complètement la sérialisation dans leurs outils.

3.2.1.4. Logistique, stockage et transport

Après ces opérations de production et de conditionnement, l'étape logistique prend le relais. Cette étape consiste majoritairement à mettre sur palette et à organiser le stockage des médicaments, en amont de leur distribution et livraison aux grossiste-répartiteurs. Ce stockage fait l'objet d'une réglementation importante dans le but de protéger l'intégrité des médicaments, leur efficacité et leur sécurité.

Des directives internationales de l'OMS et de la Food and Drug Agency (FDA) existent et portent, notamment, sur l'obligation de réaliser une cartographie détaillée de la zone de stockage et de mettre en place un équipement de surveillance de la température et de l'humidité pour maintenir les conditions de stockage idéales. Les exigences suivantes sont décrites dans ces lignes directrices :

- assurer un fonctionnement indépendant du réseau électrique (continuité en cas de coupure de courant) ;
- archiver les données de manière fiable et sécurisée ;
- disposer d'un système d'alarme automatique en cas de détection d'une valeur hors limites préalablement définies.

Dans un lieu de stockage, les points critiques identifiés se situent généralement à proximité directe des sources de variation de température et d'humidité. Il s'agit donc de variation de chaleur ou de froid (par exemple les fenêtres, les lucarnes, les toits ou les murs extérieurs), dans les rayonnages ou encore autour des portes et des trappes de chargement. Ces points critiques servent par la suite à positionner les sondes de mesure pour surveiller les indicateurs de température et d'humidité. De nombreux systèmes automatisés permettent l'archivage des données et l'envoi de notification par mail et SMS lorsque les indicateurs sortent de leurs valeurs de référence. (WHO, 2003) (Testo, 2017)

Des contraintes de transport et de conservation peuvent également exister, comme la confection d'un produit intermédiaire à haute valeur ajoutée, le transport à des températures négatives vers un second site de production ou encore la transformation du produit intermédiaire sur un autre site. Ces étapes fondamentales et successives peuvent fragiliser la maîtrise et la reproductibilité du procédé de fabrication.

3.2.1.5. Le contrôle qualité

De manière transversale, de nombreux contrôles qualité sont réalisés durant tout le processus pour vérifier le respect des bonnes pratiques de fabrication, l'assurance qualité, la logistique et le stockage. Le contrôle qualité des produits finis doit prendre en compte l'ensemble des éléments pertinents, y compris les conditions de production, les résultats des contrôles en cours de fabrication, l'examen des documents de fabrication, la conformité aux spécifications du produit fini et l'examen du conditionnement final. Le contrôle de la qualité fait partie des BPF. Il concerne l'échantillonnage, les spécifications, le contrôle, les procédures d'organisation, de documentation et de libération qui garantissent que les analyses nécessaires et appropriées ont été réellement effectuées. Il permet également de vérifier que les matières premières, les articles de conditionnement et les produits ne sont pas libérés pour l'utilisation, pour la vente ou l'approvisionnement, sans que leur qualité n'ait été jugée préalablement satisfaisante. La conformité d'un médicament, décrite dans le dossier d'AMM, est au cours de sa production par de nombreux contrôles réalisés par le laboratoire pharmaceutique. Ces contrôles peuvent être prévus ou imprévus et se réalisent souvent de manière aléatoire sur un nombre d'échantillons représentatifs d'un lot, en cours de production ou en produit fini.

Les résultats de la surveillance des produits et des procédés sont pris en compte pour la libération des lots, dans l'investigation des déviations (écart imprévu d'une procédure ou d'un document écrit, pendant une étape de fabrication ou de contrôle), et dans la perspective des actions préventives pour éviter de potentielles déviations dans le futur. La libération des lots comprend la vérification de la fabrication et des contrôles réalisés conformément aux exigences applicables, la certification du lot de produit fini par la personne qualifiée et l'attribution du statut de libération du lot. La personne qualifiée²³ certifie que chaque lot a été fabriqué et contrôlé conformément aux exigences de l'AMM ainsi qu'à toutes les autres exigences réglementaires applicables. Elle est également responsable de la vérification de la conformité de fabrication et de contrôle de chaque lot. La personne qualifiée s'assure également de la certification du site assurant les opérations de fabrication dans le respect des exigences de l'AMM et des BPF.

Le processus de fabrication est peu complexe pour les médicaments plus classiques (forme sèche, voie orale). Cependant, les laboratoires pharmaceutiques connaissent d'importantes perturbations du cycle de production lorsqu'ils font face à une forte augmentation de la demande ou à un accident technologique. La durée du cycle de

²³ Le terme technique « personne qualifiée » est défini dans la directive 2001/83/EC for Medicinal Products for human use. Chaque titulaire d'AMM doit avoir à sa disposition une personne qualifiée avec des responsabilités concernant la libération, le suivi, le rappel des lots, la pharmacovigilance et le stockage et la distribution des médicaments.

fabrication d'un médicament dit classique, de la synthèse des principes actifs jusqu'au contrôle de la qualité du produit fini est évaluée entre 4 à 6 mois.

Lorsque les ruptures d'approvisionnement sont liées à un problème survenu dans le processus de fabrication et qu'elles ne résultent ni de la stratégie des laboratoires, ni de l'élargissement de l'utilisation, elles sont dites conjoncturelles. Cela correspond à une situation où le laboratoire rencontre de tels problèmes qu'il n'est pas en capacité de libérer le lot. Ces ruptures d'approvisionnement conjoncturelles sont souvent retrouvées pour des médicaments avec des AMM anciennes, non développés en adéquation avec la ligne directrice ICH Q8 portant sur la qualité dès conception (QbD – Quality by Design). Le QbD est un outil permettant l'amélioration de la compréhension du lien procédé-produit, optimisant la stratégie de contrôle et l'amélioration continue existante entre le procédé et le produit, c'est une approche systématique. Le QbD insiste sur la compréhension et le contrôle des produits et des processus. Il permet une approche scientifique fondée et basée sur une gestion du risque qualité avec une qualification précise des cas de défaut qualité.

De manière générale, les laboratoires déclarent que 20 % des tensions ou des ruptures de stocks portant sur des MITM sont directement associées à un problème de qualité survenu au cours production (LEEM, 2018). Dans la majorité des cas, la non-conformité d'un lot de médicament occasionne pour l'industriel un retard dans le planning de production et génère des pertes importantes dans le cas où le lot est détruit. Dans certains cas, le stock tampon permet d'amortir la non libération d'un lot. Toutefois, si le laboratoire pharmaceutique n'identifie pas et ne résout pas la cause racine du problème, le stock tampon s'épuise et ne peut plus répondre à la demande. Le seuil critique de stock autorisé est atteint et provoque un risque de rupture d'approvisionnement. Ceci entraîne la mise en place d'un plan d'action par le laboratoire pharmaceutique et si le seuil critique inférieur est dépassé et que le stock tampon est proche de zéro, on s'attend à une rupture d'approvisionnement effective.

Par opposition aux étapes précédentes, qui se succèdent, la maintenance industrielle et la sécurité des personnes, des locaux et des équipements est une étape transversale que l'on retrouve tout au long du processus. La maintenance est fondamentale afin d'assurer le bon maintien et le bon fonctionnement de la chaîne de production. Elle s'effectue sur les machines de production (mélangeurs, étiqueteuses, robots...), sur les locaux (zones stériles, contrôle de l'air, hygiène...) et sur l'environnement (eau, air, déchets). De nombreuses normes et lignes directrices existent également pour la maintenance. Cette dernière doit être documentée pour permettre une traçabilité et des éléments de réponse lors des contrôles.

3.2.2. Le sous-processus de distribution en gros de médicaments

En France, toutes les pharmacies de ville sont approvisionnées par les 950 établissements pharmaceutiques présents sur le territoire. Les pharmacies d'officine, les PUI des établissements de santé et des établissements médico-sociaux sont approvisionnées selon des circuits adaptés, présentés ci-dessous.

3.2.2.1. Les acteurs

Les acteurs de la distribution en gros de médicaments sont les fabricants, les exploitants, les dépositaires, les grossistes-répartiteurs et les centrales d'achats pharmaceutiques (CAP). Tous ces établissements pharmaceutiques sont autorisés et régulièrement inspectés par l'ANSM. Leurs fonctions et responsabilités sont décrites ci-dessous :

- Les établissements pharmaceutiques (fabricant et exploitant) fabriquent, importent et vendent des médicaments. Ces ventes peuvent être faites soit directement aux officines et aux PUI, soit aux grossistes-répartiteurs. Le

fabricant, se livre, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme, à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 et au 4^o de l'article L. 5121-1L. 5121-1.

- Les dépositaires assurent pour le compte des laboratoires pharmaceutiques qui le souhaitent la logistique de distribution en gros des médicaments principalement à destination des PUI. Ce sont des prestataires de services qui livrent et stockent des médicaments ou des produits dont ils ne sont pas propriétaires, en vue de leur distribution en gros. Ils sont régis par l'article R.5124.2-4 du CSP. (Logsante)
- Les grossistes-répartiteurs ont plusieurs responsabilités dont l'application des procédures impactant le médicament, la définition de la formation pharmaceutique du personnel, la supervision des opérations de contrôle, des retraits de marché, de la sécurité (des livraisons), de la traçabilité des activités et des relations avec les autorités de tutelles. Ils sont tenus aux obligations de service public suivantes²⁴ :
 - en dehors du samedi après 14 heures, du dimanche et des jours fériés, ils ont le devoir de satisfaire à tout moment la demande de leur clientèle habituelle pendant au moins deux semaines et livrer dans les 24 heures toute commande passée avant le samedi 14 h, s'il s'agit de spécialités effectivement commercialisées, à l'exception des médicaments réservés à l'usage hospitalier, des plantes médicinales et des médicaments homéopathiques ;
 - le samedi à partir de 14 heures, le dimanche et les jours fériés, ils doivent participer à un système d'astreintes inter-entreprises permettant la livraison de médicaments dans les délais et au maximum dans les 8 heures. (Ordre national des pharmaciens, 2011)
- Les centrales d'achats pharmaceutiques (CAP).

Pour s'assurer d'une forte rentabilité, les centres de distribution de l'exploitant ont opté pour des stratégies de gestion optimisée (flux tendu) et de distribution sélective, appelée également contingentement.

Le contingentement est une mesure d'encadrement de la distribution des médicaments. On parle de contingentement quantitatif lorsque qu'on restreint en nombre la distribution aux pharmacies. *A contrario*, on parle de contingentement qualitatif lorsqu'on restreint la distribution en fonction du dispensateur, de la prescription et/ou de la pathologie (indication thérapeutique privilégiée). Le contingentement peut être interprété comme une action des laboratoires visant à limiter le stock des grossistes-répartiteurs pour qu'ils n'exportent pas les médicaments en surplus (exportation parallèle). En réalité, il s'agit d'une action de santé publique efficace, qui permet de préserver, pendant une période de tension d'approvisionnement dont la durée est souvent indéterminée, un stock susceptible de répondre aux besoins sanitaires prioritaires. Lorsqu'une mesure de contingentement est établie, elle est décidée par l'industriel en accord avec l'ANSM, au niveau d'un pourcentage de quantité de médicament disponible et d'une durée de mise en place. Suite au contingentement, des patients ne vont donc pas bénéficier de leur traitement, mais se verront proposer des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non. En cas de rupture d'approvisionnement, un contingentement bien anticipé permet souvent d'éviter une rupture d'approvisionnement effective. Sa mise en place a pour but d'assurer une continuité des soins mais peut également créer des ruptures d'approvisionnement suite aux reports des prescriptions sur d'autres spécialités.

Un contingentement peut également être imposé par les grossistes-répartiteurs. Lorsque ces derniers reçoivent leur commande mensuelle d'un médicament en rupture depuis un certain temps, les pharmacies vont de nouveau pouvoir le commander. Le

²⁴ Article R5124-59 modifié par [Décret n°2012-1096 du 28 septembre 2012 - art. 5](#)

grossiste-répartiteur va limiter les commandes des pharmacies pour qu'elles ne reconstituent pas leur stock immédiatement (anticipation éventuelle d'une autre tension d'approvisionnement). Le contingentement par le grossiste-répartiteur permet délibérément de limiter le nombre d'unités délivrées à une pharmacie. En n'honorant pas la totalité de la commande, il permet à un nombre plus élevé de pharmacies d'obtenir le médicament. On parle alors de rationnement.

Les déficiences que rencontrent les centres de distribution d'exploitant sont également :

- l'exigence « zéro défaut » avec la notion de bénéfice/risque ;
- la variation élevée de la demande ;
- les défaillances techniques et informatiques ;
- la défaillance des transports (accidents, réfrigération).

Selon le DP-Rupture, une partie des ruptures d'approvisionnement ne serait ni liée à un problème de fabrication, ni à une rupture de stock mais plutôt à des micro-ruptures sur la fin de la chaîne d'approvisionnement. Ces micro-ruptures, majoritairement logistiques et de très courte durée, subviennent entre le laboratoire pharmaceutique, le grossiste-répartiteur et le pharmacien. Chaque début de mois, le laboratoire pharmaceutique fournit au dépositaire (français ou européen) une quantité donnée de médicaments pour approvisionner le grossiste-répartiteur. Chaque grossiste-répartiteur est approvisionné proportionnellement à sa part de marché et détient alors en prévision une quantité suffisante de chaque produit pour un mois. La difficulté pour les grossiste-répartiteurs est de respecter les jours de commande auprès des laboratoires, c'est ce qu'on appelle le cadencement.

L'objectif principal du cadencement est de diminuer le nombre de commandes afin de réduire le coût associé au processus d'approvisionnement. L'objectif secondaire est de fluidifier le processus d'approvisionnement afin d'éviter les risques de rupture d'approvisionnement. Le cadencement peut être mis en défaut par le non-respect du jour de commande. En effet, si le grossiste-répartiteur omet de passer sa commande le lundi, il ne peut pas le faire le mardi. Si par ailleurs le jour de commande cadencé tombe un jour férié, la commande n'est pas prise en compte. Ce cadencement ajoute alors des jours supplémentaires à la rupture d'approvisionnement. La légitimité du système de cadencement peut être remise en cause notamment au profit d'un processus de commande continu.

Un autre problème se présente lorsque de nombreuses commandes sont passées le même jour. Par exemple, les livraisons pouvant être physiquement présentes chez le grossiste-répartiteur sans toutefois avoir été encore réceptionnées. Par conséquent, ces livraisons n'apparaissent pas dans le stock et ne peuvent pas être mises à disposition. Un décalage peut être observé et certains produits peuvent apparaître manquants dans les terminaux informatiques parce qu'ils n'ont pas encore été enregistrés dans le logiciel électronique de gestion intégrée des stocks. Le temps de traitement et de réception des livraisons ajoute un délai retardant la mise à disposition. Cela peut être présenté comme une micro-rupture.

La livraison aux pharmaciens peut également subir des incidents de transport (casse, perte, ou vol) ou de mauvais respect des conditions de transports (ventilation réfrigérée défaillante, excursion de température). En Outre-Mer, l'incidence des aléas de transport est plus élevée qu'en métropole étant donné la distance, la durée et les conditions de transport (avion et ferry).

Par exemple, il peut être observé une excursion de température (sortie des normes de température) survenue au cours du transport final lors de la réception à la PUI d'une commande. La commande a donc été mise en quarantaine afin d'étudier l'événement et cela ajoute un délai supplémentaire d'échange entre le pharmacien hospitalier, le grossiste-répartiteur et le laboratoire pharmaceutique. Le pharmacien responsable (PR) du laboratoire pharmaceutique investigate et prend connaissance de l'amplitude et de la durée de l'excursion en température subit par le produit pour donner ou non son accord écrit à la PUI pour une libération ou non par le pharmacien. Si les données de

stabilité ne peuvent être démontrées, les unités du lot seront détruites. Cela entraîne une discontinuité de l'approvisionnement pour cet établissement en raison d'un événement survenu au cours du transport et sans aucune anticipation envisageable. Une livraison exceptionnelle peut être organisée en fonction de l'urgence du produit (MITM faisant l'objet ou non PGP), de l'état du stock dans l'établissement, de la gravité de la situation et de l'organisation d'un dépannage avec un stock de proximité mobilisable.

3.2.2.2. Le circuit de distribution pour les officines

Les officines achètent les médicaments qu'elles dispensent, soit auprès des grossistes-répartiteurs (80 % des cas), soit directement auprès des fabricants ou de leurs dépositaires ainsi qu'auprès des exploitants. Depuis 2009, les officines peuvent mutualiser leurs achats de médicaments non remboursables par l'intermédiaire des centrales d'achats pharmaceutiques ou de structures de regroupement à l'achat.

Les grossistes répartiteurs jouent un rôle primordial en étant un des derniers maillons de la *supply chain*. Depuis un certain temps, de nombreux représentants de cette profession alertent les pouvoirs publics par rapport aux difficultés économiques fréquemment rencontrées. Le métier de grossiste-répartiteur consiste principalement à acheter les produits de santé auprès des laboratoires pharmaceutiques, à les stocker puis à les vendre aux pharmacies, en travaillant sur une gamme extrêmement large de plus de 35 000 références. La Cour des Comptes a souligné les inquiétantes difficultés financières de la profession en reprenant les chiffres de la Direction générale des Finances publiques (DGFIP). Le rapport de la Cour des Comptes indique, qu'entre 2009 et 2014, le bénéfice net des entreprises de la répartition pharmaceutique a été divisé par 3,5 et que le chiffre d'affaires n'a cessé de baisser depuis 2012. Le rapport mentionne également que le mode de rémunération des grossistes-répartiteurs n'est plus adapté aux évolutions du marché du médicament et en particulier à l'essor des médicaments génériques (Cour des comptes, 2017).

Des idées de refonte du modèle économique telles qu'une rémunération calculée en fonction du volume de médicaments délivrés aux officines et non une rémunération basée sur le prix du médicament dispensé sont explorées. Au-delà des rémunérations versées par l'assurance maladie aux grossistes-répartiteurs et aux pharmacies d'officine, des rétributions sont également versées par les laboratoires pharmaceutiques et les grossistes aux pharmacies (officine et PUI), en particulier au titre de la distribution des médicaments génériques. La totalité du prix reversé pour le service du grossiste-répartiteur ne lui est donc pas entièrement destinée lorsqu'il s'agit de médicaments génériques.

La diminution de la tarification appliquée aux produits de santé matures a un impact fort pour les grossistes-répartiteurs car ces spécialités représentent la majorité du volume de médicaments distribués. Toutefois, elles ne représentent qu'une petite partie des dépenses sur les produits de santé et par conséquent, ne sont pas assez rémunératrices. La Chambre syndicale de la répartition pharmaceutique (CSRP) a donc appelé à prendre deux mesures :

- la suppression la taxe sur les ventes de médicaments génériques ;
- la mise en place d'un forfait de 50 centimes d'euros par boîte de médicaments thermosensibles (produit transporté sous températures dirigée) et de stupéfiants afin de couvrir les coûts d'exploitation et de transports spécifiques à ces médicaments (CSRP, 2017).

3.2.2.3. Le circuit de distribution pour les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et médico-sociaux

Contrairement aux officines, les établissements de santé et les établissements médico-sociaux qui disposent d'une PUI achètent 95 % de leurs médicaments directement

auprès des fabricants, de leurs dépositaires ou des exploitants. Pour les établissements publics, ces achats se font dans le respect d'une procédure d'appel d'offre régie par le code des marchés publics. Seulement 5 % des achats des PUI sont effectués auprès des grossistes-répartiteurs, essentiellement pour des dépannages ou des compléments non prévus par les appels d'offres.

3.2.3. Les fragilités transverses au processus

Certaines fragilités du processus ne se retrouvent pas à un certain moment du processus mais sont transverses. C'est le cas des mécanismes économiques et réglementaires, de la mondialisation et de la gestion de la *supply chain* qui agissent tout au long du processus.

3.2.3.1. Les mécanismes économiques

Les mécanismes économiques qui peuvent entraîner des risques de rupture d'approvisionnement sont majoritairement liés à des objectifs de réduction des coûts. Ces problématiques surviennent dans les deux sous-processus mais également dans la régulation du prix des médicaments, des arrêts de commercialisation à cause d'une rentabilité trop faible et dans les conditions des appels d'offre. Les problématiques sont expliquées ci-dessous par thème.

Le prix des médicaments

En France, le prix des médicaments avec une AMM ancienne est souvent faible. La tarification plus attractive de pays voisins défavorise la France lorsque cette dernière connaît des ruptures d'approvisionnement. Dans ce contexte, un fossé existe entre les médicaments innovants les plus récents qui, sauf cas exceptionnels, ne sont pas concernés par les ruptures, et les médicaments anciens ayant perdu leur brevet, mais qui continuent d'avoir une place primordiale dans les stratégies thérapeutiques. Les modalités de fixation du prix de ces deux types de médicaments diffèrent largement, en raison des modes de régulation des prix définis par chaque état membre de l'UE. De ce fait, alors qu'il existe une convergence autour du prix des médicaments innovants (souvent extrêmement onéreux), la décroissance du prix des produits plus anciens diffère selon les états membres. Le faible prix de certains médicaments en France par rapport aux prix pratiqués ailleurs en Europe fragilise notre système de protection sociale compte tenu du manque d'attractivité économique du marché du médicament national (remboursement important par la sécurité sociale qui cherche donc à obtenir des prix peu élevés). Les autres pays européens offrent un prix d'achat plus élevé car ce sont les patients qui en paient une grande partie.

L'import/export intra-UE : un marché parallèle

Contrairement à leur obligation de service public, certains grossistes-répartiteurs sont attirés par la rentabilité et ne respectent pas une partie de leurs obligations de stock suffisant ou de délai de livraison contraint (24 heures). Ces grossistes-répartiteurs pratiquent ce qui est appelé des exportations parallèles. Ils achètent des médicaments à faible coût en France et les revendent à des prix plus élevés en Europe. Ces pratiques ont pu être observées par des inspections diligentées par les agences régionales de santé (ARS). Suite à ces inspections et aux rapports respectifs, l'ANSM a prononcé cinq injonctions accompagnées de sanctions financières contre ces grossistes-répartiteurs en 2018, pour un montant total de 480 500 euros. En réponse à ces pratiques, les laboratoires pharmaceutiques peuvent limiter l'approvisionnement du grossiste-répartiteur à une quantité de produit répondant à une prévision stricte du nombre d'unité écoulee pendant un mois dans cette zone géographique. Cela permet de prévenir les exportations parallèles effectuées par les « *short-liners* ». Dans le cadre de la libre circulation au sein de l'Union Européenne (UE), les « *short-liners* » sont des grossistes-répartiteurs qui se spécialisent dans le commerce entre les différents pays de l'UE dans le but de profiter du faible prix d'achat en France.

Par exemple, on peut observer d'importantes variations de prix au sein de la classe thérapeutique des antihypertenseurs selon le rapport du CEPS 2015. Pour la molécule telmisartan, le prix moyen unitaire est de 0,15 € en France, contre 0,37 € en Espagne ou 0,39 € en Allemagne. Dans la classe des antibiotiques, les différences sont également importantes, une ampoule d'amoxicilline/acide clavulanique 1 g/200 mg par voie injectable est vendue 4,34 € en France contre 7,67 € en Allemagne.

Les grossistes-répartiteurs appliquent une grille tarifaire plus ou moins élevée en fonction du pays de la vente. Leur implication à venir dans le portail DP-Ruptures peut contribuer, sous réserve de s'assurer d'une bonne transparence de l'information, à une amélioration de la connaissance des situations de tensions ou de rupture d'approvisionnement de la part de tous les acteurs. Aux États-Unis, la répartition des produits dans les différents états peut être tardive étant donné la langue commune. En Europe, les formulations des médicaments peuvent légèrement différer d'un pays à l'autre, ce qui oblige une production de notices différenciées dans les langues nationales. C'est notamment pour cela que la France a engagé des démarches avec le Canada et la Belgique pour travailler sur des solutions communes aux ruptures d'approvisionnement, en tant que pays francophones.

La mondialisation et son impact sur l'organisation des industries pharmaceutiques

La mondialisation correspond à l'ouverture des économies nationales sur un marché international. Elle facilite la libre circulation des marchandises, des capitaux, des services, des personnes, des techniques et de l'information. La mondialisation est une des réponses stratégiques qui permet de soutenir l'activité des laboratoires pharmaceutiques et financer leur recherche et développement, pilier de leur croissance.

L'industrie pharmaceutique est l'un des acteurs forts de la mondialisation et ce phénomène a fortement influencé ses organisations. Les laboratoires pharmaceutiques sont généralement structurés avec une maison-mère (souvent dans le pays d'origine de l'entreprise) et une ou plusieurs filiales dans les pays où les médicaments sont commercialisés. Par définition, une maison mère est le siège principal d'une société détenant des filiales. Elle possède plus de la moitié des actions qui composent le capital social de la filiale, et en assure ainsi la direction, l'administration et le contrôle (l'article L. 233-1 du Code de commerce).

Pour rappel, un groupe de sociétés est un ensemble de sociétés juridiquement distinctes mais liées les unes aux autres par un même centre de décision, fréquemment situé au niveau de la maison-mère. Cette dernière a généralement la responsabilité de la direction, de l'administration et du contrôle. Elle prend habituellement les décisions stratégiques pour ses filiales et leur impose ses intérêts, conditions de production, de financement et d'échanges.

Pour revenir à la pratique, un pays peut connaître une rupture d'approvisionnement d'un médicament de manière isolée ou partagée avec d'autres pays. Du côté des laboratoires pharmaceutiques comme des autorités compétentes, la question de la responsabilité et de la compétence dans la gestion de la rupture d'approvisionnement se pose.

À l'heure actuelle, l'organisation dans la gestion des ruptures d'approvisionnement est la suivante :

- la maison mère gère les stocks de médicament au niveau international et décide de l'attribution aux filiales ;
- la filiale du laboratoire pharmaceutique est responsable de l'approvisionnement sur le territoire national de sa localisation ;
- l'autorité compétente nationale gère directement l'approvisionnement avec la filiale ;

- l'autorité compétente internationale propose des communications et des recommandations.

Dans le contexte des ruptures d'approvisionnement, on observe une situation paradoxale où la maison-mère prend les décisions stratégiques concernant l'approvisionnement des filiales alors que la gestion des ruptures est une des missions des autorités compétentes nationales. Cette organisation présente de nombreux défauts tant au niveau des laboratoires pharmaceutiques que des autorités compétentes. Au niveau des laboratoires pharmaceutiques, la maison-mère est responsable et gère les stocks de médicaments alors que c'est la filiale du pays qui est directement responsable de l'approvisionnement sur le territoire national. Les autorités compétentes internationales sont principalement en charge de la communication et l'élaboration de recommandations. Il y a donc un paradoxe entre la gestion internationale des stocks par le laboratoire pharmaceutique et la responsabilité de la filiale dans l'approvisionnement du territoire national, en accord avec l'autorité compétente nationale. Cependant, la filiale du laboratoire pharmaceutique reçoit les directives de la maison-mère. De manière générale, dans un système de production où les médicaments sont largement fabriqués hors de France, les discussions des filiales françaises avec leurs partenaires étrangers sur la gestion des ruptures d'approvisionnement des MITM sont parfois difficiles. Il existe une influence entre le chiffre d'affaire de filiale parmi le groupe pharmaceutique et son avantage à être approvisionné plus rapidement. Cela est notamment le cas pour de nombreuses filiales françaises où la vente du médicament en France rapporte moins d'argent à la maison-mère (c'est vrai pour les médicaments générant plus d'un milliard USD de chiffre d'affaires par an, cependant, c'est moins vrai pour les génériques qui génèrent peu de profits).

Le nouveau défi est donc de réussir à concilier l'approche mondiale des marchés avec une régionalisation croissante des décisions concernant les prix et le remboursement des médicaments, qui impactent fortement la disponibilité des produits.

De ce que j'ai pu observer lors de mes expériences professionnelles, il est difficile de croire en l'indépendance des autorités compétentes nationales par rapport à l'enjeu mondial d'approvisionnement en médicaments, surtout dans un contexte de rupture d'approvisionnement. Chaque autorité nationale défend son marché auprès de la filiale, qui remonte l'information à sa maison-mère. Cependant, c'est bien la maison-mère qui décide alors qu'elle n'interagit pas directement avec les autorités nationales concernées.

L'arrêt de commercialisation

L'ANSM est compétente pour gérer les ruptures d'approvisionnement et les arrêts de commercialisation. Ces deux phénomènes peuvent être en étroite relation. Lorsqu'une demande d'arrêt de commercialisation est émise par un laboratoire pharmaceutique, l'ANSM engage une discussion afin d'obtenir les motivations de cette demande, notamment pour les MITM. Les laboratoires sont contraints par la réglementation d'avertir l'ANSM au minimum un an avant la date de l'arrêt effectif de commercialisation. L'ANSM, peut inciter ou contraindre le laboratoire à prolonger ou, dans le meilleur des cas, à poursuivre la fabrication et l'exploitation en France de la spécialité concernée. Un arrêt de commercialisation fragilise l'offre de soin, même s'il existe des alternatives médicamenteuses ou thérapeutiques. En cas d'arrêt de commercialisation et lorsqu'une alternative thérapeutique existe avec une faible part du marché, il est difficile pour le laboratoire exploitant alternatif de subvenir rapidement à cette demande imprévue, suite à l'arrêt de commercialisation.

La particularité des médicaments injectables, surtout utilisés à l'hôpital, est le nombre décroissant de sites de production au niveau international. Les motivations des arrêts de commercialisation sont majoritairement financières, en cas de faible part de marché, de fermeture de site de production ou d'une rentabilité jugée trop faible.

Concernant la part de marché d'un médicament, il est difficile de répondre à une demande lorsque celle-ci est inférieure à 20 %, selon un ancien directeur de la surveillance à l'ANSM. Ces arrêts de commercialisation sont souvent liés à l'innovation thérapeutique et à la mise sur le marché de molécules innovantes avec une très forte part de marché. De ce fait, la part de financement disponible pour les anciens produits, dont certains restent indispensables, a diminué et entraîné des arrêts de commercialisation. Ce phénomène tend à s'accroître avec un investissement de plus en plus important dans les innovations.

Les difficultés du système d'appels d'offres publics

L'augmentation progressive de la taille des marchés publics du fait de l'apparition de structures d'achats regroupant de nombreux hôpitaux a pour conséquence des volumes de commandes de plus en plus élevés. Ces structures d'achat de gros volumes réalisent donc des appels d'offre conséquents. Le plus souvent et pour obtenir un meilleur prix, un seul fournisseur est retenu pour l'appel d'offre, c'est ce qu'on appelle l'exclusivité. Elle permet d'obtenir un prix négocié mais complique fortement les possibilités de dépannage par un autre fournisseur en raison des clauses d'exclusivité, et cela même en situation de rupture d'approvisionnement.

Les autres acteurs qui ont participé à l'appel d'offre intègrent donc cette décision dans leurs prévisions économiques et dans les volumes de stocks qu'ils seront amenés à détenir ou à commander auprès de leur site de production. Dans le cas où l'acteur retenu se retrouve en situation de rupture d'approvisionnement, l'ANSM incite l'acteur concerné à se tourner vers les concurrents pour trouver des alternatives. L'ANSM de son côté consulte également les concurrents afin de négocier une mise à disposition de médicament initialement non prévue. Cependant, ces concurrents ne peuvent souvent pas subvenir au besoin, soit du fait qu'ils n'ont plus de chaîne de production adaptée suite à la perte de l'appel d'offre, soit du fait que leur part de marché est insuffisante pour subvenir aux besoins (Sénat, 2018). Ces situations arrivent très rarement pour les médicaments avec des génériques étant donné la multitude de fabricants dans ce cas, à l'exception des situations où il n'existe qu'un fournisseur unique de substance active. Toutefois, lorsque le marché est segmenté et quand un laboratoire pharmaceutique dispose de 80 % des parts de marché, la situation de rupture d'approvisionnement entraîne une situation délicate car les fabricants alternatifs ne sont pas en mesure de réaliser une telle montée en puissance d'approvisionnement dans une situation imprévue.

Les regroupements ont pour objectif de faire baisser les coûts, d'obtenir des prix avantageux pour les structures hospitalières par la négociation de volumes plus importants de commande, et de procurer des facilités logistiques. Ces niveaux de commande publique participent à la désorganisation du marché en générant par intermittence une hausse ou une chute brutale des volumes fabriqués et vendus. Ces volumes de commandes, dépendants de l'obtention d'un marché ou non, sont incompatibles avec des processus industriels qui nécessitent une visibilité afin de permettre un approvisionnement fluide et anticipé.

Ce mécanisme de marché hospitalier à grande échelle ne favorise pas le maintien en activité de sites de fabrication de solutions alternatives dans le cas où il y aurait une défaillance du titulaire du marché. Lorsqu'un deuxième fournisseur est désigné, c'est le plus souvent en « *back-up* », sans aucune visibilité sur le volume de médicaments qui pourrait lui être commandé, car il est rare que le volume de médicaments à prévoir lui soit précisément indiqué à l'avance. (LEEM, 2019). L'intérêt de désigner un second acteur en tant que solution alternative reste compliqué à cause du manque de réactivité en cas de besoin, et l'oblige à prendre un risque s'il veut honorer sa commande.

Dans le meilleur des cas et lorsque les clauses dans l'appel d'offre le permettent, un fournisseur alternatif peut être désigné. C'est ce qu'on appelle la redondance qui offre des possibilités alternatives pour pallier des situations à risque, avec comme principal inconvénient une moins bonne négociation du prix.

Une des solutions les plus viables serait de répartir l'approvisionnement entre deux fournisseurs, en situation normale, tout en essayant de négocier un prix convenable. Par exemple, plusieurs groupements d'achats utilisent une « clause d'achat pour compte » pour faire face aux risques de rupture d'approvisionnement. Cette clause incite le fournisseur à trouver tous les moyens d'approvisionner normalement l'établissement. L'AP-HP intègre ainsi de manière systématique une clause prévoyant, en cas de défaillance du titulaire, la mise en œuvre d'une procédure d'exécution aux frais et risques (EFR) de celui-ci. Cette procédure est prévue par l'article 36 du cahier des clauses administratives générales des marchés publics. Cela signifie que lorsqu'un laboratoire pharmaceutique titulaire d'un marché en France est dans l'incapacité d'approvisionner en une spécialité, l'acheteur hospitalier public peut recourir à une prestation par un tiers, aux frais et risques du titulaire (Sénat, 2018).

3.2.3.2. Les mécanismes réglementaires

Les médicaments sont des produits de santé soumis à une forte réglementation, nationale, européenne et internationale. Cette réglementation décrit les responsabilités, les droits et les devoirs des acteurs du secteur du médicament. Dans le cadre des ruptures d'approvisionnement, on observe des différences de traitement de ces situations en fonction de la date d'obtention de l'AMM et du type de procédure d'enregistrement. Par exemple, un produit conforme à la commercialisation en France peut ne pas l'être dans un autre pays européen. On observe également une complexification progressive du traitement réglementaire des variations d'AMM (modifications du dossier de l'autorisation de mise sur le marché) au niveau des délais d'évaluation et d'autorisation. Par exemple, le délai de modification de la taille d'un lot est d'environ 3 ans, accompagné d'un dépôt de dossier complexe. Certains pays mettent deux mois pour examiner la recevabilité du dossier quand d'autres mettent plus de deux ans. Les premiers pays ayant accepté la variation du dossier d'un médicament sont donc susceptibles de bénéficier des premières productions dont dispose l'entreprise. La France est fréquemment défavorisée du fait d'un temps long de traitement des dossiers.

Le Brexit

La sortie du Royaume-Uni de l'Union Européenne a, entre autres, pour conséquence un rétablissement des frontières pour les personnes mais également pour les flux de marchandises, dont les médicaments. En moyenne, le Royaume-Uni exporte mensuellement près de 45 millions de boîtes de médicaments dans l'UE. Dans ce contexte et sachant que la réglementation précise les activités relatives aux produits de santé qui doivent être réalisées dans un état membre de l'UE, les opérateurs doivent procéder aux modifications de leurs AMM afin d'assurer une conformité réglementaire. Au total, 6 000 produits seraient concernés par des modifications d'AMM, avec des procédures longues et coûteuses à engager par les laboratoires pharmaceutiques. Les médicaments, comme tout autre produit, seront désormais soumis à des formalités douanières d'importation et d'exportation. (Challenges, 2019)

Des procédures de dédouanement peuvent être réalisées par l'entreprise elle-même ou par un prestataire. Deux types de procédures de dédouanement existent :

- la déclaration anticipée : cela consiste à déposer une déclaration avant le passage à la douane ou avant l'arrivée sur le territoire de l'UE. Cette déclaration électronique peut être réalisée auprès des douanes britanniques et françaises sur un site internet dédié ;
- le transit : cela consiste en une convention de transit commun afin que le passage à la frontière soit uniquement soumis à un avis de passage lorsque les marchandises arrivent sur le territoire de l'UE. Les marchandises sont soumises aux procédures douanières à leur point d'arrivée. (ansm, 2019)

De plus, la libération des lots réalisée outre-manche ne sera plus reconnue au sein de l'UE et pourrait créer des situations de ruptures d'approvisionnement étant donné le nombre de sites de production présents au Royaume-Uni.

L'interrogation porte sur le statut du produit de santé, en tant que produit à part entière, et qui, malgré une pré-déclaration des marchandises par le transporteur, devra tout de même subir un contrôle de la cargaison. Ce contrôle sera facilité par une allocation de files dédiées mais l'inquiétude persiste vis-à-vis du temps d'attente qui peut être généré par ces contrôles, avec des délais annoncés pouvant atteindre six heures. Des recommandations douanières ont déjà été diffusées auprès des transporteurs. Afin de ne pas bloquer les poids lourds, il est recommandé de ne pas regrouper des marchandises spécifiques (médicaments, produits soumis à accises²⁵, produits sanitaires/phytosanitaires et vétérinaires, etc.) qui font l'objet de formalités particulières, et de contrôles, avec d'autres marchandises « normales ». L'augmentation du temps de passage douanier pourrait avoir un impact direct l'approvisionnement du marché français, notamment pour les produits nécessitant un transport particulier (médicaments injectables et transport sous température dirigée). (Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects , 2019)

3.2.3.3. La gestion de la *supply chain*

La hausse des coûts des médicaments et l'augmentation des risques lors de leur acheminement sont des facteurs de changement forts dans la *supply chain* pharmaceutique.

Les multiples exigences réglementaires liées au statut du médicament en tant que produit de santé limitent la modification de la taille des lots selon les besoins. Initialement, les laboratoires pharmaceutiques fonctionnent peu à la commande mais ce modèle semble émerger. Cela nécessite de moduler l'organisation pour ne pas déstabiliser complètement les plans de production basés sur les prévisions commerciales (notamment l'année N-1 devrait intégrer les nouvelles informations de santé publique et les connaissances des médicaments pour anticiper la situation de l'année N, et des suivantes, le cas échéant).

Les laboratoires pharmaceutiques sont de plus en plus critiqués à propos des revenus et des profits qu'ils génèrent. Ces profits se réduisent cependant chaque année à cause des coûts de R&D et de production importants, des échecs de mise sur le marché, une contrefaçon émergente, le marché des génériques, le développement des biotechnologies, les processus de mise sur le marché laborieux et aléatoires, les réglementations contraignantes. Dans ce contexte, la *supply chain* apparaît comme un des leviers stratégiques et financiers pour maintenir une marge intéressante.

3.2.3.4. Les erreurs médicamenteuses

Dans le contexte des ruptures d'approvisionnement, une des premières mesures de gestion consiste à définir un traitement alternatif afin d'assurer une continuité des soins. Cependant, ces changements de traitement peuvent entraîner des modifications d'efficacité et de sécurité du traitement (effets indésirables et/ou des interactions médicamenteuses). Dans les populations fragiles (pédiatrie, personnes âgées, insuffisances rénale et hépatique), le changement de traitement peut entraîner des erreurs médicamenteuses.

L'erreur médicamenteuse est définie par l'ANSM comme étant le fait d'« omettre ou réaliser non intentionnellement un acte qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un

²⁵ Le droit d'accise est un impôt indirect perçu sur la consommation, parfois aussi le seul commerce de certains produits, en particulier le tabac, l'alcool et le pétrole et ses dérivés.

événement indésirable pour le patient au cours du processus de soins impliquant un médicament ». Elle est également définie dans le décret n° 2012-1244 du 8 novembre 2012 comme « une erreur non intentionnelle d'un professionnel de santé, d'un patient ou d'un tiers, selon le cas, survenue au cours du processus de soin impliquant un médicament ou un produit de santé mentionné à l'article R. 5121-150, notamment lors de la prescription, de la dispensation ou de l'administration ».

Il existe trois types d'erreurs : les erreurs avérées où le médicament a déjà été administré au patient, les erreurs potentielles qui sont détectées avant l'administration du médicament et les risques d'erreurs (par exemple deux médicaments avec un conditionnement similaire). Les erreurs médicamenteuses peuvent survenir à chaque étape du processus de soin. Elles peuvent survenir lors de la prescription, la délivrance, la préparation, l'administration et le suivi thérapeutique. Par exemple, une erreur médicamenteuse peut être une erreur de posologie, une confusion de médicament, une erreur de voie d'administration ou de durée de traitement.

Dans la situation des ruptures d'approvisionnement, et lorsque des alternatives sont disponibles, l'ANSM rédige et émet, en collaboration avec les professionnels de santé et les associations de patients des recommandations pour sensibiliser au risque d'erreur médicamenteuse, à toutes les étapes du processus de soin. Dans ces infographies, il est important de souligner et de mettre en valeur les différences de conditions d'utilisation et de caractéristiques avec le traitement initial pour sensibiliser au risque d'erreur médicamenteuse.

Depuis que le nombre de ruptures d'approvisionnement augmente, on observe proportionnellement une augmentation du risque d'erreur médicamenteuse avec des effets indésirables. Ces erreurs médicamenteuses peuvent être notamment liées aux paramétrages des logiciels d'aide à la prescription (LAP) et à la délivrance (LAD) qui ne référencent pas les spécialités alternatives.

Un cas d'erreur médicamenteuse en situation de rupture d'approvisionnement a occasionné un décès et a été fortement médiatisé. La lomustine (BELUSTINE®) était en rupture et avait été remplacée par une alternative importée d'Allemagne, CECENU®. Pour rappel, la lomustine est utilisée en mono ou en poly-chimiothérapie à la dose recommandée, chez l'adulte et l'enfant, de 130 mg/m² en une seule prise par voie orale toutes les 6 semaines. Elle est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives et secondaires, des cancers broncho-pulmonaires épidermoïdes et à petites cellules, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et des myélomes et mélanomes malins.

Au niveau du conditionnement, BELUSTINE® se présente sous forme de boîte de 5 gélules de 40 mg alors que CECENU® se présente sous forme de boîte de 20 gélules de 40 mg. Suite à l'identification de cette différence de conditionnement en nombre d'unités thérapeutiques, l'ANSM a informé les pharmaciens des PUI afin de les sensibiliser. Malgré ces actions d'information, l'ANSM a été informée de deux cas de surdosage. En effet, avec BELUSTINE®, les patients devaient prendre les 5 gélules en une fois, soit toute la boîte. Lorsque la spécialité CECENU® est arrivée, ces deux patients ont donc intuitivement consommé toute la boîte alors que celle-ci contient 20 gélules au lieu de 5, soit 800 mg au lieu de 200 mg. L'État, en réaction au décès, s'est saisi de ce sujet et a incité les professionnels de santé et les patients à déclarer directement les erreurs médicamenteuses ou les risques d'erreur médicamenteuse aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui les collectent pour analyse.

Suite à ces erreurs médicamenteuses avec de la lomustine, les mesures de réduction du risque additionnelles suivantes ont été décidées :

- pour les médecins : mentionner en clair sur l'ordonnance le nombre de gélules à avaler par prise ;
- pour les pharmaciens : ne délivrer que le nombre de gélules nécessaires, et inscrire le nombre de gélules par prise sur la boîte délivrée.

De plus, le laboratoire a identifié les PUI détenant du CECENU® et leur a demandé de reconditionner selon le modèle de BELUSTINE® afin d'enrayer définitivement ce risque d'erreur médicamenteuse. Pour cela, des kits de reconditionnement sont mis à disposition gracieusement par le laboratoire. Chaque kit de reconditionnement comprenait : 4 flacons, 4 bouchons child resist, 4 étiquettes pour le flacon, 4 notices et 1 mode opératoire.

3.3. Traitement des points de fragilité

3.3.1. Généralités

Les nombreux acteurs privés et publics du médicament se sont emparés du sujet de la pénurie de médicaments du fait de leur impact, de leur nombre et de la médiatisation de ces dernières années. Ils sont tous fortement mobilisés et ont établi des plans d'actions dans leur champ de compétence et de responsabilité pour mettre en place des mesures de réduction et de prévention efficaces. Parmi ces mesures à court et à plus long terme, on distingue des aspects de gouvernance, économiques, réglementaires et administratifs. (Poulin, 2012)

3.3.1.1. Les mesures à court terme

Les mesures de gouvernance imposent à tous les acteurs d'adopter un comportement responsable et éthique dans la prévention et la gestion des ruptures d'approvisionnement. Les distributeurs, par exemple, doivent adopter des pratiques de distribution et de gestion des stocks assurant une chaîne d'approvisionnement fiable et permettant de prioriser les besoins les plus urgents. Au niveau des pharmaciens d'officine et de PUI, la gestion des approvisionnements en médicament doit être assurée de manière responsable pour faciliter une utilisation équitable des médicaments. La création de plateformes et de centres d'appel d'urgence par les acteurs de la distribution permet de délivrer une information claire et concise aux pharmaciens pour une juste utilisation du médicament en rupture.

Au niveau des mesures économiques, les propositions se résument à identifier les médicaments dont le prix est la cause principale de la rupture d'approvisionnement (médicaments essentiels souvent peu rentables) et à instaurer des sanctions financières de plus en plus fortes contre les acteurs ne respectant pas leurs engagements de livraison notamment. Au niveau hospitalier, il est recommandé d'établir un programme de travail avec les centrales d'achats pharmaceutiques et les groupements pour que les processus d'appels d'offre facilitent l'accès à plusieurs fournisseurs et l'ouverture des marchés.

Les mesures réglementaires prévues incitent à une flexibilité plus importante et une harmonisation pour diminuer les délais des procédures. Afin de faciliter les démarches de dépôt de variations et de fluidifier le marché, l'EMA pourrait favoriser une convergence des conditionnements primaires et des notices à l'échelle européenne. En effet, si un pays dispose d'un médicament dosé à 90 mg et qu'un autre pays dispose du même produit à 100 mg, il est probable qu'on ne retrouve aucune différence majeure d'efficacité entre ces deux dosages. L'harmonisation des dosages pour un nombre fixé de spécialités, considérées comme essentielles, et ayant un historique constaté de ruptures avérées serait une solution. À ce jour, les prescripteurs doivent s'adapter à ces différences et cela crée notamment un risque d'erreur médicamenteuse. Il est recommandé :

- d'améliorer les délais et les évaluations d'enregistrement réglementaires (AMM et variations d'AMM, notamment concernant les sites de fabrication et/ou de conditionnement) ; en particulier par la centralisation des évaluations,

priorisation des dossiers (les dossiers les plus urgents ne sont parfois pas identifiés et donc pas traités rapidement)

- d'adapter la réglementation aux ruptures d'approvisionnement ;
- d'inciter aux sanctions financières (inscrites dans le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2020) ; sanctionner financièrement doit devenir une pratique courante
- d'augmenter les stocks de sécurité de la part des laboratoires pharmaceutiques (à leurs charges) ;
- de proposer une révision des lignes directrices européennes permettant la production de lots de petite taille ;
- de mettre à disposition en ville des spécialités destinées initialement au milieu hospitalier ;
- d'aménager les flux en provenance du Royaume-Uni pour faciliter le transport des médicaments ;
- de faciliter les importations de médicaments après évaluation du dossier technique (CTD) ;
- de mettre en place une substitution par des médicaments alternatifs suite à l'accord avec l'ANSM, en prévenant les erreurs médicamenteuses ;
- de contingenter qualitativement (selon la population ou l'indication) et/ou quantitativement (dotation aux grossistes-répartiteurs et constitution de stock de sécurité).

Concernant les erreurs médicamenteuses et suite à l'augmentation du nombre d'événements indésirables en lien avec un médicament de substitution dans le cadre d'une rupture d'approvisionnement, de nombreux travaux ont été engagés pour prévenir ce risque. Ces travaux à visée de communication et de pédagogie permettent de faciliter les substitutions de médicaments en insistant sur les différences de pratique, de concentration, de dosage et d'effets indésirables des médicaments concernés.

3.3.1.2. Les mesures à long terme

Outre les mesures envisagées à court terme, des mesures à long terme sont envisagées pour établir des mesures pérennes pour assurer une réduction des ruptures d'approvisionnement.

Le gouvernement devra s'assurer du maintien de l'évaluation des conséquences des pénuries des médicaments et de la liste des médicaments MITM, ne serait-ce que par la surveillance des indicateurs. Il devra également assurer le partage d'information et la collégialité entre tous les acteurs. Par le biais de l'ANSM principalement, les titulaires d'AMM seront sollicités pour augmenter leurs capacités de production afin d'assurer un approvisionnement fluide et stable. Le gouvernement, en collaboration avec l'ANSM, le LEEM et les industriels, devra identifier les différentes sources d'approvisionnement de substances actives (élaboration et mise à disposition d'un catalogue européen) et les sites industriels capables de produire des médicaments injectables en Europe.

Les mesures économiques à long terme prévoient de favoriser la relocalisation des usines de fabrication tant des matières premières (substances actives et excipients) que des produits finis en Europe. Cette relocalisation permettrait d'assurer une indépendance sanitaire européenne, prioritaire pour les MITM et les vaccins. Les différentes mesures économiques envisagées sont :

- un impôt sur les importations de matières premières fabriquées hors Europe ;
- un crédit d'impôt pour la production en Europe des MITM et des médicaments injectables ;
- un financement pour la recherche française et européenne.

Les recommandations de mesures réglementaires, adaptées à l'échelon européen des ruptures d'approvisionnement, sont :

- un partage des évaluations des dossiers de variation pour faciliter et accélérer la prise de décision ;
- une harmonisation des conditionnements primaires, des notices (pouvant être intégrées dans le data matrix), des formes pharmaceutiques et des dosages des MITM plus particulièrement.

Concernant les vaccins, les difficultés principales sont liées à la fluctuation des besoins (changement de politique de santé, épidémie), à l'exigence forte des contrôles qualité, de la réglementation et à une fabrication complexe. Ces produits particuliers font l'objet de mesures de gestion adaptées à savoir :

- une réduction des contrôles de libération des lots réalisés par les autorités compétentes, scientifiquement justifiée (utilisation préférentielle des méthodes *in vitro* plutôt que des tests sur les animaux qui sont coûteux et réglementairement difficilement acceptés), et un partage encadré des résultats des tests entre les différentes autorités compétentes ;
- l'information la plus précoce possible lors de changement des recommandations vaccinales ;
- une harmonisation des calendriers européens de vaccination.

Concernant la mondialisation, les décisions partagées devraient être élaborées au même échelon hiérarchique entre le secteur privé et le secteur public pour démontrer l'importance de celles-ci. En effet, il pourrait être recommandé que les autorités compétentes internationales s'intègrent dans la prise de décision au côté des maisons-mères des laboratoires pharmaceutiques pour élaborer des stratégies justes et équitables d'approvisionnement des filiales concernées. L'ANSM a annoncé, suite à une réunion avec le LEEM, qu'un dialogue devait être instauré au sein même des entreprises, entre les filiales françaises et les maisons mères afin que les filiales puissent mieux anticiper les signalements et gérer les pénuries. Penser global, agir local est devenu le paradigme à atteindre, on parle alors de « globalisation » de l'industrie pharmaceutique.

Dans un environnement réglementaire complexe, les laboratoires pharmaceutiques optimisent de plus en plus leur *supply chain* avec des investissements dans de nombreuses méthodes de *lean* (amélioration continue), des logiciels de prévisions, de planification, de réapprovisionnement et d'ordonnancement et une refonte des schémas logistiques. En effet, les outils de suivi intégrés sont de plus en plus utilisés. Ces outils permettent de répondre à des exigences de la réglementation mais ont également d'autres buts, à savoir de :

- traiter de grandes quantités de données (résultats du contrôle qualité, chronologie de la production, statut du produit, données de livraison et de commandes, numéro de sérialisation, optimisation des stocks) ;
- partager ces données entre les différents acteurs du laboratoire pharmaceutique (maison-mère, filiales, usines de production et de conditionnement) et des fabricants ;
- améliorer la traçabilité (inventaire, identification de produits périmés, gestion des rappels de lot).²⁶

Ces outils de traçabilité et de gestion intégrée des médicaments représentent un réel gage de sécurité de la part des laboratoires pharmaceutiques. Lorsqu'ils sont totalement opérationnels, ils permettent une identification, une optimisation et une réduction du coût des stocks. De plus, certaines versions de ces logiciels sont capables d'identifier

²⁶ <https://www.ns-healthcare.com/analysis/keep-on-track-and-trace-6777246/>

les problèmes grâce à des simulations avant le lancement ou précocement dans la production.²⁷

Toutes ces mesures doivent s'accompagner d'information, de communication et de recommandations. En réponse à la croissance du nombre de ruptures d'approvisionnement et dans une démarche d'ouverture, l'ANSM informe et échange régulièrement avec les sociétés savantes, les professionnels de santé et les associations de patients concernés. Ces échanges peuvent avoir lieu sous forme de comités d'interface, de comités de suivi ou de réunions d'information. De plus, l'ANSM publie mensuellement une information sur son site internet à partir des données transmises par les laboratoires pharmaceutiques. Cette démarche d'ouverture de la part des autorités compétentes envers les différentes parties prenantes permet d'assurer une transparence forte dans la prise de décision.

Les plans d'actions ont pu être élaborés suite à l'étude des causes des ruptures d'approvisionnement et aux mesures possibles en fonction des domaines de responsabilité. Chaque acteur, en ce qui le concerne, doit notamment s'assurer de la tenue de son plan d'action avec une transparence forte. Il est également demandé aux acteurs d'être les plus réactifs et les plus pragmatiques possible, pour prendre les mesures adaptées et proportionnées tant dans le contenu que dans les délais d'application.

3.3.2. Plan d'action gouvernemental

Le 19 septembre 2019, le premier ministre Edouard Philippe, accompagné de la ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn, a reçu le LEEM afin d'évoquer la question des difficultés d'approvisionnement du marché français. Dans la feuille de route 2019-2022 concernant cet enjeu de santé publique, Agnès Buzyn expose quatre axes pour mieux prévenir, gérer et informer les patients et les professionnels de santé.

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

Le CNOP a identifié que les ruptures et les tensions d'approvisionnement étaient notamment liées à une mauvaise transmission de l'information entre les acteurs du médicament. La création et l'expérimentation de l'outil DP-ruptures répondent en partie à ces enjeux de communication. Au-delà de la communication qui sera désormais facilitée, la transparence dans le domaine de la santé est un enjeu fondamental pour la prise en charge des patients, avec un renforcement de la déontologie forte et de l'étude des conflits d'intérêts. Cette nécessité de transparence permet également une responsabilisation de tous les acteurs.

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

Des actions proportionnées et dirigées doivent être mises en place au niveau de chacun des acteurs du médicament, de la production jusqu'à l'étape finale de délivrance du médicament au patient. Dans la loi OTSS votée en 2019 et pour les MITM, il est prévu que le pharmacien puisse substituer le médicament indisponible par un autre médicament, grâce aux recommandations établies par l'ANSM en accord avec les professionnels de santé et les associations de patients. Ces derniers seront également intégrés dans les travaux d'évaluation des PGP. De manière générale, les procédures d'achat via les centrales d'achat pharmaceutiques seront revues pour sécuriser la disponibilité des médicaments avec des appels d'offres multiples. La montée en puissance des groupes hospitaliers de territoire devrait également favoriser la

²⁷ <https://www.pharmamanufacturing.com/articles/2007/076/>

disponibilité des médicaments via la création d'entrepôt de stockage afin d'amortir les tensions d'approvisionnement. En ville, ce travail est surtout effectué avec les grossiste-répartiteurs.

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

Au niveau de la coordination nationale, on reproche souvent l'inaction de l'ANSM envers les industriels et la faiblesse des sanctions qui leurs sont infligées. En fait, l'ANSM ne possède pas les pouvoirs suffisants pour contraindre les industriels, surtout en ce qui concerne les ruptures d'approvisionnement et le montant des sanctions financières. Par conséquent, le pouvoir de régulation de l'ANSM va augmenter.

Une solution publique de mise à disposition exceptionnelle des médicaments est envisagée (comme l'importation d'un produit non autorisé ou l'utilisation d'un médicament hors spécifications. Cela permettrait d'assurer une alternative médicamenteuse en cas d'échec d'importation ou de négociation avec les industriels. Des mesures d'incitation stratégique et financière devront être proposées pour maintenir des sites de production en Europe.

Au niveau de la coordination européenne, une stratégie doit se mettre en place afin d'harmoniser les réglementations. Cette problématique dépasse le territoire français et la réponse doit par conséquent être élargie à l'échelle européenne.

Mettre en place une nouvelle gouvernance nationale

Cette feuille de route a pour objectif de réunir tous les acteurs du secteur du médicament pour apporter des réponses concrètes. L'ANSM, acteur fondamental, verra son rôle s'accroître pour assurer une amélioration et une réduction au long terme des ruptures d'approvisionnement. Les mesures de prévention des pénuries seront mentionnées spécifiquement dans son contrat d'objectifs et de performance (COP). Le pilotage de cette feuille de route se doit d'être fort et un bilan sera publié annuellement pour s'assurer de l'évolution de la situation.

De plus, en 2019, Jacques Biot²⁸ a été chargé par le premier ministre d'une mission d'information courte portant sur l'analyse des causes de ces situations de ruptures d'approvisionnement. Tous les ministres ont été chargés d'engager des discussions avec leurs homologues européens concernant cette problématique pour engager des actions à cet échelon. Les trois mesures prises par le premier ministre en plus de la feuille de route d'Agnès Buzyn sont :

- l'obligation de constitution des stocks de sécurité, de deux à quatre mois, pour les MITM ;
- la mise en place de solutions alternatives en cas de pénurie, financées par les industriels concernés, sur décision de l'ANSM, pour garantir une sécurité d'approvisionnement ;
- les pénalités financières (décidées par l'ANSM) en cas de manquement à la constitution d'un stock de sécurité et/ou en cas de défaut de communication à l'ANSM d'une situation de tension ou de rupture d'approvisionnement. En théorie, une sanction peut atteindre jusqu'à 30 % du chiffre d'affaires quotidien du médicament en question sur le

²⁸ Jacques Biot, ingénieur de formation, est entrepreneur et ancien président de l'école Polytechnique.

territoire national, par jour de rupture. Les sanctions financières sont plafonnées à 10 % du chiffre d'affaires annuel ou à 1 million d'euros.

3.3.3. Plan d'action du LEEM

Du côté des industriels et de leur syndicat, le plan d'action de traitement des ruptures d'approvisionnement concerne principalement la qualification réglementaire des MITM. Cette qualification a un impact important au niveau de la mise en place d'obligations de sécurité renforcées pour assurer un approvisionnement fiable. Concernant l'aspect production et localisation géographique des usines, les industries du médicament veulent également s'engager à recentrer leurs outils de production en Europe, que ce soit en matières premières ou en produits finis. Au-delà de cet aspect réglementaire, les industriels sont également en partie responsables du prix, du remboursement et des différentes conditions économiques (dont les appels d'offre) de mise à disposition des médicaments, en ville ou à l'hôpital. Le LEEM s'engage donc à revoir ces mécanismes économiques d'exploitation, particulièrement pour les MITM. (LEEM, 2019)

Dans le but d'une gestion plus transparente, les laboratoires pharmaceutiques souhaiteraient également améliorer le partage des informations entre tous les acteurs concernés, y compris avec les patients. Étant responsable de la mise sur le marché de leur produit et des situations de rupture d'approvisionnement, le LEEM revendique une facilité d'encadrement de la distribution lors des situations à risque.

Enfin, les laboratoires pharmaceutiques comme les autres acteurs revendent une harmonisation européenne des pratiques réglementaires afin d'optimiser le pilotage des situations de rupture d'approvisionnement.

3.3.4. Plan d'action du CNOP

Historiquement, l'ordre des pharmaciens est né du constat que la réglementation et la législation de l'exercice de la pharmacie étaient trop faibles. L'ordre, officiellement créé en 1945, est missionné par la loi pour remplir des missions de service public. Ses missions sont nombreuses, de la moralité aux compétences des pharmaciens. Une de ses missions est de contribuer à promouvoir la santé publique et la qualité des soins. Cette dernière sous-entend qu'il doit s'assurer que les médicaments soient de bonne qualité, sûrs, efficaces mais également à disposition de la population lorsqu'elle en a besoin. Le risque de rupture d'approvisionnement mettant en danger ce dernier principe, l'Ordre s'est saisi de ce sujet pour proposer des actions de réduction du risque. Dans son cahier sur la thématique des ruptures d'approvisionnement, il recommande aux différents acteurs des mesures qui permettraient d'améliorer la communication, la transparence et la mise à disposition finale des médicaments (CNOP, 2019).

L'Ordre, en concertation avec les autorités de santé, avait jugé important d'établir des critères afin de justifier le caractère « essentiel » de certains médicaments et pour lesquels une surveillance spécifique serait nécessaire. Il avait également incité les autorités sanitaires à participer à l'élaboration de cette liste pour s'affranchir de certains intérêts économiques des industries pharmaceutiques. Les autorités de santé ont répondu, en partie, à cette demande par la création de la notion de MITM sans toutefois y avoir participé. Cette qualification de MITM est souvent qualifiée de litigieuse de la part des laboratoires pharmaceutiques, des autorités sanitaires, des professionnels de santé et des patients. Cette notion est révisée dans la loi Organisation et Transformation du Système de Santé (OTSS) du 24 juillet 2019 pour clarifier les critères de qualification du statut MITM.

Il a été mentionné que la mise à disposition d'un tableau actualisé de suivi des ruptures serait pertinente. Cette mission a donc été confiée à l'ANSM qui publie sur son site internet les différentes informations liées aux ruptures d'approvisionnement des médicaments qui pourraient entraîner un risque de santé publique. Enfin, le CNOP

souhaitait disposer des prévisions de rupture afin de pouvoir évaluer en temps réel le rapport bénéfice/risque des situations. En réponse, les autorités sanitaires ont intégré les plans de gestion de pénurie dans le projet de loi de santé. De plus, la mise en place de l'outil DP-Ruptures permet cette instantanéité de l'information.

Avec les exploitants, l'ordre a déterminé les actions nécessaires au traitement des ruptures d'approvisionnement. Parmi ces actions, on retrouve la nécessité pour les exploitants d'informer de manière anticipée les autorités de santé des ruptures potentielles. Cette nécessité s'est illustrée par l'intégration des exploitants dans l'outil DP-Ruptures. L'Ordre préconisait notamment aux exploitants d'installer des centres d'appel d'urgence. Cette demande a été imposée par le décret de septembre 2012 et l'outil DP-Ruptures, une fois de plus, répond de manière complémentaire à cette demande. Afin d'assurer une protection, chaque exploitant doit enregistrer un autre fournisseur et une production alternative du médicament. Cette demande rejoint le principe de redondance pour sécuriser l'approvisionnement. Cependant, la redondance coûte plus cher que l'exclusivité. Des maisons-mères de laboratoires pharmaceutiques ont indiqué être contre cette mesure. Il a également été rappelé l'importance de l'implication européenne pour relancer l'attractivité de fabrication. Les exploitants, selon l'ordre, devraient également pouvoir proposer un stock minimum de sécurité en fonction de leur part de marché.

Depuis 2012, l'ordre a recommandé aux distributeurs de prévenir les fabricants de tout risque de rupture. L'outil DP-Ruptures, comme précédemment mentionné, a donc prévu d'intégrer au fur et à mesure tous les acteurs nécessaires dont les distributeurs en gros. Les distributeurs se doivent également d'assurer une bonne maîtrise ainsi qu'un bon contrôle de toutes ses opérations pour couvrir tous les besoins et assurer une répartition adaptée.

L'Ordre national travaille également en étroite collaboration avec les pharmaciens d'officine et de PUI. Les actions à ce niveau sont complexes étant donné le nombre de fragilités et d'incertitudes présentes en amont de cette dernière étape de l'approvisionnement. Le CNOP a donc établi des préconisations pour ces pharmaciens, à savoir, respecter les règles de dispensation au détail et optimiser la délivrance des médicaments aux patients les plus à risque, en concertation avec les médecins. Toutefois, cette priorisation présente un problème éthique (choix des patients à traiter) dont il est souvent fait état en cas de rupture d'approvisionnement. Un esprit d'entraide et de dépannage doit également être présent dans les situations difficiles. Les pharmaciens sont, dans la mesure du possible, incités à s'approvisionner auprès de plusieurs fournisseurs. Cette redondance se confronte à des difficultés économiques où les appels d'offre uniques sont majoritairement privilégiés. Comme l'ont démontré les manifestations de 2018-2019, les établissements hospitaliers ont du mal à maintenir une qualité des soins, que ce soit dans les pratiques ou dans la mise à disposition de traitement pour les patients. Le CNOP a observé que les nombreux acteurs du médicament se mobilisent collectivement pour résoudre le plus rapidement possible les ruptures les plus à risques pour les patients.

3.3.5. Plan d'action du rapport d'information du Sénat

À l'issue de la mission d'information, des nombreuses auditions et du constat alarmant de la situation actuelle des ruptures d'approvisionnement de médicaments et de vaccins, les rapporteurs ont élaboré un document reprenant les propositions d'actions. Parmi les grands principes, on retrouve la nécessité de garantir une transparence et un partage d'information entre tous les acteurs. Ceci est assuré maintenant en partie par le DP-Ruptures. Les ruptures doivent également faire l'objet de mesures d'urgence dont la mise en place doit être facilitée par tous les acteurs. Enfin, la mission met à son tour en avant l'importance d'une coordination à la fois nationale mais également européenne pour mieux prévenir et gérer ces situations.

Les difficultés récurrentes liées à la production ont eu pour conséquence plusieurs propositions comme l'exonération fiscale des entreprises qui s'engagent à réinvestir

dans des sites de production en Europe, la création d'un programme public de fabrication et de distribution des médicaments essentiels et les plus à risque de rupture d'approvisionnement, une révision des mécanismes d'appels d'offres pour favoriser la redondance et une disponibilité publique des PGP des laboratoires pharmaceutiques.

Au-delà de ce qui a déjà été fait, il pourrait être proposé aux pharmaciens de pouvoir directement substituer un médicament en situation de rupture sans consulter un médecin. La création d'une cellule nationale spécialisée auprès du Premier ministre a également été évoquée, comme l'intégration dans la législation européenne d'un statut particulier pour les médicaments essentiels avec des AMM anciennes pour maintenir leur commercialisation sans difficultés. (Sénat, 2018)

Conclusion

La mise à disposition des médicaments pour les patients est un réel processus, composé de multiples étapes successives et dépendantes. L'étude de ce processus a permis de démontrer que de nombreuses améliorations avaient été apportées avec des chaînes de production perfectionnées, des outils de suivi des ruptures, la mise en place de mesures d'anticipation et de correction, de nouvelles réglementations, une augmentation de la qualité et de la sécurité des médicaments et une diversification de l'offre de soins. Cependant, et à juste titre, il est considéré comme anormal que ce risque perdure et augmente pour des raisons économiques alors que des patients se voient proposer des alternatives thérapeutiques pas toujours adaptées.

Les médicaments présentent un enjeu important de santé publique de par leur efficacité et leur coût relativement faible. Depuis de nombreuses années, les laboratoires pharmaceutiques ont profité du caractère unique des médicaments en revendiquant des prix élevés. Cependant, de nouvelles réalités se sont imposées et ont bouleversé le marché mondial des médicaments. En effet, on observe que la multiplication des intérêts en jeu crée des différences et des situations de plus en plus problématiques, aussi bien en matière de prix des médicaments, que de leurs effets indésirables ou de leur disponibilité. La mondialisation, l'augmentation du nombre d'acteurs et les soucis de rentabilité ont souvent pris le pas sur les aspects sanitaires et éthiques. Par exemple, on constate une priorisation de la production des médicaments les plus rentables par rapport à la production de médicaments moins rentables mais pourtant essentiels dans l'offre de soin.

Les ruptures d'approvisionnement des MITM inquiètent de plus en plus la population du fait des nombreux risques sanitaires, économiques, éthiques et réglementaires qu'elles entraînent. De nombreuses mesures législatives, réglementaires et de santé publique ont déjà été prises pour anticiper et gérer les ruptures d'approvisionnement. Elles semblent encore insuffisantes. C'est notamment le cas de la définition du statut MITM et de l'obligation des PGP en 2017. Cette situation persistante est d'autant plus anxiogène que les acteurs ont déjà pris de nombreuses mesures, tant sur le territoire national qu'au niveau européen.

Après analyse, le risque de rupture d'approvisionnement serait généralement dû à des événements souvent isolés, qui impactent en conséquence les étapes nécessaires du processus de mise à disposition du médicament. On a vu que toutes les causes du risque d'approvisionnement sont plutôt connues et comprises (voir annexe 1). Les principales raisons de ruptures d'approvisionnement sont économiques (prix trop faible ou non révisé, différentiel de prix trop important au sein de l'Europe et appels d'offre souvent mono-fournisseur), industrielles (concentration géographique des sites de production, production en flux tendu, sérialisation et technologies de plus en plus complexes) et réglementaires (complexification, augmentation des exigences et manque d'harmonisation au niveau européen).

La réduction des ruptures d'approvisionnement et produire les médicaments de manière adaptée passe par des solutions multiples et durables. Les principaux enjeux industriels sont la réduction des délais de production, l'attractivité de la production et la réduction de la variabilité des étapes de production. Pour cela, des investissements appropriés et significatifs sur le long terme sont nécessaires pour favoriser à l'échelle européenne la relocalisation de la production et le développement des médicaments par de nouvelles technologies. Toutefois, ces améliorations supposent le recours à des modifications réglementaires, financières et fiscales qui doivent être simultanées et anticipées dans le but de ne pas ralentir ces étapes.

La localisation des sites de fabrication des matières premières et des produits finis hors Europe inquiète de plus en plus. Cette localisation implique une dépendance sanitaire forte des pays tels que la Chine et l'Inde qui peut être problématique en cas de difficultés géopolitiques ou sanitaires. Par exemple, la crise sanitaire Covid-19 a posé et continue de poser la question de la pérennité de l'approvisionnement des produits de santé (médicaments, dispositifs médicaux et autres) en Europe et dans le Monde quand on sait que la Chine est le plus grand fabricant de médicament. Cet épisode épidémique ne fait que relancer la question de l'appropriation de la production des médicaments, MITM et forme injectable notamment, au niveau européen.

D'un point de vue réglementaire et économique, l'augmentation régulière des exigences (bonnes pratiques de fabrication, variations, data matrix et sérialisation) et le poids des coûts qui y sont liés, conjugués à la baisse régulière des prix de vente rendent progressivement impossible la commercialisation des médicaments anciens à bas prix, en dépit de leur intérêt thérapeutique évident. Il est nécessaire de réussir, de manière collégiale, à sortir de cet engrenage pour garantir une mise à disposition efficace et sûre des médicaments essentiels de l'offre de soins (cancérologie, maladies infectieuses, vaccins).

Depuis quelques années déjà, le CNOP, les professionnels de santé, le gouvernement, les associations de patients et les laboratoires pharmaceutiques travaillent de concert sur les ruptures d'approvisionnement. Dans l'intérêt de tous les patients, il est essentiel que des mesures de prévention concrètes (pour éviter les ruptures d'approvisionnement) et que des mesures correctives (lorsque les ruptures d'approvisionnement sont inévitables) soient instaurées. En premier lieu, les fabricants doivent se responsabiliser et trouver un nouvel équilibre économique et sanitaire afin d'assurer une mise à disposition pérenne des médicaments. Les professionnels de santé, médecins et pharmaciens, les associations de patients et l'ANSM doivent amplifier leurs échanges et assurer une meilleure transparence des activités relevant de leurs propres secteurs pour un meilleur traitement des ruptures d'approvisionnement. L'Etat et les pouvoirs publics doivent faciliter les recherches publiques et académiques ainsi qu'opter pour une politique de prix et de remboursement des médicaments compatibles avec une mise à disposition durable de ces derniers. A l'échelle de l'Europe, la transparence entre les acteurs doit être renforcée. La coordination européenne est fondamentale pour rétablir une attractivité forte avec des conditions de production et d'approvisionnements sécurisés. Dans l'idéal une telle coordination devrait également être envisagée au niveau mondial afin d'établir des relations commerciales et sanitaires équilibrées.

Propositions personnelles distinctes

D'après ce travail, les mesures préventives et correctives des ruptures d'approvisionnement doivent être amplifiées, anticipées et harmonisées. L'harmonisation doit découler d'une collaboration forte entre les autorités compétentes et tous les acteurs dont les laboratoires pharmaceutiques. En effet, de nombreuses disparités concernant les traitements des dossiers réglementaires, les dosages et les conditionnements des médicaments subsistent entre les Etats. Ces différences s'ajoutent à la complexité initiale des ruptures d'approvisionnement, à l'origine de trop nombreux risques sanitaires, économiques et humains. À l'heure actuelle, de nombreuses décisions prises dans un souci de profit ou plus généralement d'intérêt

sont justifiées par le besoin sanitaire fort que représentent les médicaments. La mondialisation et les changements sociétaux, qui ont modifié les interactions entre le secteur privé et le secteur public, ont aussi implicitement impacté les ruptures d'approvisionnement. La relocalisation des usines de production des matières premières et des médicaments apparaît comme la résolution la plus évidente d'un point de vue logique. Cependant, cette relocalisation semble très complexe d'un point de vue économique (main d'œuvre) et réglementaire (exigences fortes au sein de l'UE).

Annexes

Annexe 1 – Tableau synthétique des causes de rupture d'approvisionnement (les causes transversales sont en rouge)

Sous-processus	Étapes internes au sous-processus	Causes des ruptures d'approvisionnement
Fabrication du médicament	Fabrication des matières premières	• Unicité du fabricant • Pénurie de matière première (diminution des réserves) • Problème d'extraction des substances actives • Renforcement des normes qualités et environnementales (origines diverses des matières premières, problématiques géopolitiques, climatiques et économiques de certains pays producteurs) • Demande imprévue • Catastrophe naturelle (Fukushima) • Défaut qualité • Problème de transport
	Production du médicament	• Variations (modification réglementaire) non anticipées • Inadéquation des capacités de production aux variations de la demande • Défaut qualité • Arrêt de production (cause réglementaire, qualité ou environnementale) • Production en flux tendu • Prix du médicament trop faible • Arrêt de commercialisation de spécialités concurrentes • Sériation
Distribution du médicament	Circuits de distribution	• Exportation parallèle • Exclusivité des appels d'offre • Inadéquation de commande / livraison entre laboratoires et grossistes-répartiteurs • Brexit • Mondialisation • Défaillance logistique, technique ou informatique • Incident de gestion
	Dispensation du médicament	• Pratique de stockage en cas de soupçon de rupture

Bibliographie

- Académie Nationale de Pharmacie . (2013). Médicaments : Ruptures de stocks, ruptures d'approvisionnement. Une problématique polymorphe, diversité d'origines, solutions plurielles.
- Académie Nationale de Pharmacie. (2011). Matières premières pharmaceutiques, Mondialisation et Santé publique - Recommandations.
- anses. (2019, Avril). *la peste porcine africaine*. Consulté le Janvier 2020, sur anses: <https://www.anses.fr/fr/content/la-peste-porcine-africaine>
- ANSM. (2017). *La libération des lots de médicaments dérivés du sang (MDS)*. Récupéré sur ansm: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Controle-en-laboratoire/La-liberation-de-lots/La-liberation-des-lots-de-medicaments-derives-du-sang-MDS>
- ANSM. (2017, Décembre). *L'ANSM a engagé une série d'actions pour sécuriser les besoins des patients*. Consulté le Février 2020, sur ANSM: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fortes-tensions-d-approvisionnement-en-medicaments-derives-du-sang-produits-par-LFB-Biomedicaments-L-ANSM-a-engage-une-serie-d-actions-pour-securiser-les-besoins-des-patients-Point-d-information>
- ANSM. (2018, Février). *Point de situation sur la sécurisation de l'accès aux médicaments dérivés du sang pour les patients dans un contexte de difficultés d'approvisionnement*. Consulté le Février 2020, sur ANSM: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Point-de-situation-sur-la-securisation-de-l-acces-aux-medicaments-derives-du-sang-pour-les-patients-dans-un-contexte-de-difficultes-d-approvisionnement-Point-d-information>
- ansm. (2019). *ansm*. Consulté le Janvier 2020, sur Brexit et conséquences pour les opérateurs: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/Brexit-consequences-pour-les-operateurs/(offset)/0)
- Barsalou, M. A. (2015, Janvier 9). *Root Cause Analysis: A Step-By-Step Guide to Using the Right Tool at the Right Time*. CRC Press.
- BFM. (2019, Février). *"Merci les Français": 700 millions d'euros dépensés par un laboratoire détenu à 100% par l'Etat*. Récupéré sur BFMTV: <https://rmc.bfmtv.com/emission/merci-les-francais-700-millions-d-euros-dependes-par-un-laboratoire-detenu-a-100percent-par-l-etat-1631062.html>
- Centre National d'Information sur le Médicament Hospitalier. (1997). *Médicaments dérivés du sang*.
- Challenges. (2019, Aout). *Challenges*. Consulté le Janvier 2020, sur Un Brexit dur pourrait aggraver la pénurie de médicaments en

- Europe: https://www.challenges.fr/monde/europe/un-brexit-dur-pourrait-aggraver-la-penurie-de-medicaments-en-europe_668765
- Cour des comptes. (2017). *Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale*.
- CSRP. (2017). *Répartition Pharmaceutique : La Cour des comptes appelle à une refonte du modèle de rémunération*. Récupéré sur csrp.fr: <http://www.csrp.fr/actualites/2017/10/repartition-pharmaceutique-la-cour-des-comptes-appelle-une-refonte-du-modele-de>
- Direction Générale des Douanes et des Droits Indirects . (2019). Guide douanier de préparation au Brexit.
- EMA. (2017). *European and US regulators agree on mutual recognition of inspections of medicines manufacturers*.
- EudraGMP. (2018, juillet 30). Certificat GMP.
- Kim Pauwels, S. S. (2015). Insights into European Drug Shortages: a Survey of Hospital Pharmacists . *PLoS ONE*.
- Latieule, S. (2019, Février 11). *Des mesures drastiques pour sauver le LFP*. Récupéré sur Industrie Pharma: <https://www.industriepharma.fr/des-mesures-drastiques-pour-sauver-le-lfb,99971>
- LEEM. (2014). *Atelier d'information presse : ruptures de stock et d'approvisionnement* .
- LEEM. (2018). Enquête Leem auprès des entreprises.
- LEEM. (2018, Février). *La production pharmaceutique c'est quoi ?* Récupéré sur LEEM: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
- LEEM. (2019). *Pénurie de médicaments*.
- LEEM. (2019). *Plan d'actions du Leem sur les ruptures de stocks et d'approvisionnement du médicament*.
- Logsante. (s.d.). *Le dépositaire de produits pharmaceutiques*. Récupéré sur Logsante: <https://www.logsante.org/index.php/le-metier/le-depositaire-de-produits-pharmaceutiques>
- Mayer, N. (s.d.). *Principe actif*. Récupéré sur Futura Sciences: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-principe-actif-15081/>
- Ordre national des pharmaciens. (2011, Septembre). *Pharmacien grossiste-répartiteur*. Récupéré sur Ordre national des pharmaciens: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Fiches-metiers/Distribution/Pharmacien-grossiste-repartiteur>
- Ordre national des pharmaciens. (2019, Décembre). *Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures*. Récupéré sur Ordre national des pharmaciens: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
- Poulin, V. (2012). *Les ruptures d'approvisionnement en médicaments : un enjeu de santé publique qui nécessite des actions concertées*.

- Sénat. (2018). *Rapport d'information fait au nom de la mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins*,. Sénat.
- Testo. (2017, Juin). *Bien surveiller les conditions de stockage des produits pharmaceutiques*. Récupéré sur Blog-testo: <https://www.blog-testo.fr/2017/06/30/bien-surveiller-les-conditions-de-stockage-des-produits-pharmaceutiques/>
- Vaccination Info Service. (2017, Mars). *Ruptures de stock et tensions d'approvisionnement des vaccins*. Consulté le Février 10, 2020, sur Vaccination Info service: <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Gestion-des-stocks-des-vaccins/Ruptures-de-stock-et-tensions-d-approvisionnement-des-vaccins>
- Vilanova. (2018, Decembre). *Imminent risk of a global shortage of heparin caused by the African Swine Fever afflicting the Chinese pig herd*. Consulté le Janvier 2020, sur Wiley Online Library: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14372>
- WHO. (2003). *Guide to good storage practices for pharmaceuticals*.

Glossaire

AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APHP	: Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ARS	: Agence régionale de santé
BPF	: Bonnes pratiques de fabrication
BPD	: Bonnes pratiques de distribution
CE	: Commission européenne
CEPS	: Comité économique des produits de santé
CIP	: Code identifiant de présentation
COP	: Contrat d'objectif et de performance
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
CSP	: Code de la santé publique
DCI	: Dénomination commune internationale
DGFiP	: Direction générale des finances publiques
DGS	: Direction générale de la santé
EEE	: Espace économique européen
EFR	: Exécution aux frais et risques
EMA	: European Medicine Agency
FDA	: Food and Drug Agency
GHT	: Groupe hospitalier de territoire
GR	: Grossiste-répartiteur
HAS	: Haute autorité de santé
INCA	: Institut national du cancer
LAD	: Logiciel d'aide à la dispensation
LAP	: Logiciel d'aide à la prescription
LEEM	: Les entreprises du médicament (syndicat)
LFB	: Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies
MITM	: Médicament d'intérêt thérapeutique majeur
MDS	: Médicament dérivé du sang
MSS	: Ministère des solidarités et de la santé
OTSS	: Organisation et transformation du système de santé
PGP	: Plan de gestion des pénuries
PUI	: Pharmacie à usage intérieur
QBD	: Quality-by-design
SMR	: Service médical rendu
SNDS	: Système national des données de santé
SS	: Sécurité sociale
UE	: Union européenne

Table des figures

Figure 1 Nombre de déclarations de tension d'approvisionnements en France (Source : élaboration par l'auteur à partir de données recueillies auprès du site internet de l'ANSM).....	7
Figure 2 Durées médianes des ruptures d'approvisionnement déclarées en officine (Ordre national des pharmaciens, 2019)	8
Figure 3 Schéma du diagramme de causes et effets (ou encore diagramme d'Ishikawa) (https://commentprogresser.com/outil-ishikawa.html)	15
Figure 4 Schéma du processus de mise à disposition d'un médicament avec les deux sous-processus de fabrication et de distribution du médicament (Sénat, 2018)	17
Figure 5 Cycle de vie d'un médicament dérivé du sang (https://www.groupe-lfb.com/produits-et-activites/la-securisation-biologique/).....	22
Figure 6 Couverture prévisionnelle des besoins en MDS au niveau national (https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements2/).....	24
Figure 7 Les étapes de fabrication d'un vaccin (https://www.leem.org/sites/default/files/infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913.pdf)	26
Figure 8 Couverture prévisionnelle des besoins en vaccins au niveau national (https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Vaccins/Situation-des-approvisionnements-en-vaccins).....	28
Figure 9 Nombre de site de fabrication de substances pharmaceutiques actives pour les médicaments commercialisés dans l'Espace économique européen (EEE) (EudraGDMP, 2018)	36
Figure 10 Les grandes étapes du fabrication d'un médicament (http://www.ilocis.org/fr/documents/ILO079.htm)	38
Figure 11 Indicateur de maturité du portefeuille de production base sur l'AMM et les références associés en France (LEEM, 2018)	40

ISSN 2608-2993

Directeur de la publication :
M. Patrick Gérard

 Ena_fr
 EcoleNationaleAdministration
www.ena.fr

Ecole nationale d'administration

1 rue Sainte-Marguerite
67080 Strasbourg Cedex
+33 (0)3 88 21 44 44

2 avenue de l'Observatoire
75272 Paris Cedex 06
+33 (0)1 44 41 85 00